А.П. Кузнецов, А.В. Грязных, Н.В. Сажина

ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

МОНОГРАФИЯ



Кузнецов Александр Павлович – заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека Курганского государственного университета, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Область научных интересов – механизмы влияния экстремальных факторов на нервную, эндокринную и пищеварительную системы.



Грязных Андрей Витальевич – доктор биологических наук, доцент кафедры анатомии и физиологии человека Курганского государственного университета. Научные исследования автора посвящены актуальным вопросам физиологии пищеварения.



Сажина Нина Витальевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии и физиологии человека Курганского государственного университета. Область научных интересов – механизмы влияния мышечного и эмоционального напряжения на нервную, иммунную и эндокринную системы.



Курганский государственный университет

редакционно-издательский центр
41-71-07

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Курганский государственный университет»

А.П. Кузнецов, А.В. Грязных, Н.В. Сажина

ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Монография

Курган 2015

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Курганский государственный университет»

А.П. Кузнецов, А.В. Грязных, Н.В. Сажина

ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Монография

Курган 2015

УДК 612
ББК 28.91
К 89

Рецензенты

• начальник отдела подготовки кадров ГБУ Курганской областной клинической больницы, доктор медицинских наук, профессор В.А. Дюльдин;

• доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ГБУ «Клинико-диагностический центр гастроэнтерологии» В.В. Плотников.

Печатается по решению научного совета Курганского государственного университета.

Кузнецов А. П., Грязных А. В., Сажина Н. В. Физиология иммунной системы : монография. Курган : Изд-во Курганского гос. ун-та, 2015. 150 с.

В монографии представлены современные сведения о строении и функциях иммунной системы. Рассмотрены механизмы клеточного и гуморального иммунитета как единого процесса иммунной реакции.

Особое внимание уделено роли различных цитокинов в регуляции иммунной реакции и специфическим особенностям иммунитета дыхательной, пищеварительной системы и кожи. Отражено действие различных факторов на иммунитет и рассмотрены иммуннодифицитные состояния иммунной системы при занятиях различными видами спорта и при физической нагрузке.

Представлен материал по влиянию физической нагрузки на иммунную систему организма, полученный в лаборатории «Физиология экстремальных состояний» Курганского государственного университета.

Монография представляет интерес для специалистов в области иммунологии, общей, спортивной и возрастной физиологии, а также для всех, кто интересуется проблемами иммунологии.

УДК 612
ББК 28.91

ISBN 978-5-4217-0296-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Любой живой организм может функционировать только при слаженной работе всех систем. Он должен поглощать, дышать, выделять, воспроизводить себе подобных и отвечать на различные стимулы окружающей среды. Исполнители этих различных функций – клетки, ткани и органы пищеварительной, дыхательной, выделительной, репродуктивной, мышечной, костной и нервной систем. К числу жизненно необходимых систем относится и иммунная система, в состав которой входят различные клетки, ткани и органы, ограждающие организм от потенциально опасных патогенов окружающей среды. Однако эволюционно иммунная система возникла для того, чтобы оградить не только от внешних воздействий и опасностей, но и от угрозы внутренних нарушений.

Если собрать воедино всю фрагментарную информацию по эволюции иммунитета, добытую в опытах на животных различных групп, то можно утверждать, что эволюция адаптивного иммунного ответа насчитывает около 400 миллионов лет и восходит к палеозою. Причем зарождение иммунной системы следует отнести к самому раннему периоду этой эры, кембрию, с его беспозвоночными, чьи иммунные реакции отчетливо выявляются методиками сегодняшнего дня (Э. Купер, 1980).

В настоящее время выделяют три основных филогенетических уровня иммуноэволюции.

1 Квазииммунное распознавание, свойственное как беспозвоночным, так и позвоночным, удается обнаружить у кишечнополостных, оболочников и млекопитающих. В широком смысле – это аллогенная несовместимость.

2 Примитивный клеточный иммунитет. Это появление алло-трансплантационной несовместимости. Наблюдается у беспозвоночных, кольчатых червей и иглокожих. У этих животных есть специфический иммунитет с кратковременной памятью.

3 Интегрированный клеточный и гуморальный иммунитет, присущий рыбам, амфибиям, рептилиям, птицам и млекопитающим.

Именно интегрированный клеточный и гуморальный иммунитет представляет собой высокий уровень иммуноэволюции. Он вбирает в себя системы надзоров двух предшествующих типов, более сложен по сравнению с ними и включает в себя Т- и В-клеточный иммунитет. Есть точка зрения, что Т-клетка – филогенетически самая древняя иммунная клетка. В-клеточный иммунитет, сопряженный с синтезом антител, достояние, по-видимому, только позвоночных. Еще одним важным, ключевым типом клеток в иммунитете является вездесущий макрофаг, который ведет свою родословную от простейших, обладающих амебоидной активностью.

В настоящем разделе представлены наиболее известные современные сведения о механизмах иммунитета, со всеми его сложными и многообразными проявлениями у млекопитающих и, в частности, у человека.

1 СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Термин «иммунитет» (в переводе с латинского «освобождение от чего-либо») первоначально обозначал освобождение от воинской службы или уплаты податей.

В наше время понятие «иммунитет» претерпело и продолжает претерпевать значительные изменения. Начало изменений следует связать с изобретением микроскопа, благодаря которому удалось обнаружить первую группу болезнетворных микроорганизмов – болезнетворные бактерии. Сельский английский врач Эдвард Дженнер в конце XVIII века сообщил о первой удачной попытке предотвращения заболевания посредством иммунизации. Он отметил весьма примечательный факт, что молочницы и фермеры часто заражались коровьей оспой, но позднее, как правило, становились невосприимчивыми к натуральной оспе. Дженнер преднамеренно ввел маленькому мальчику от доильницы гной из пустулы коровьей оспы и установил, что ребенок стал иммунным к натуральной оспе.

В XIX столетии Пастер во Франции и Кох в Германии, базируясь на открытии Дженнера, разработали теорию микробной этиологии заболеваний. Пожалуй, становление иммунологии как науки следует связать с открытием ими антибактериальных факторов в крови животных, иммунизированных микробными клетками. Причем, как это часто бывает в науке, помог случай, скорее всего связанный с рассеянностью Пастера. Он забыл на лабораторной полке культуру возбудителей холеры кур. После длительного отсутствия он обнаружил, что микробы, перенесшие прогревание и высушивание, потеряли способность вызывать заболевание. Однако примечательным оказалось то, что куры, получившие эти неполноценные клетки, оказались защищенными против свежей культуры холерных бактерий. Причем ослабленные бактерии не только не вызывали заболевания, а напротив, индуцировали иммунитет. Именно это наблюдение легло в основу создания вакцин.

В развитии и становлении иммунологии следует отметить открытия двух великих ученых – И.И. Мечникова и П. Эрлиха, которые стали основателями соответственно клеточного и гуморального иммунитета. В 80-х годах XIX века Илья Ильич Мечников разработал учение о фагоцитозе, которое легло в основу теории клеточного иммунитета. С 1880 г. Пауль Эрлих изменил область своих научных интересов и начал работать в лаборатории у Роберта Коха, посвящая себя иммунологии, и создает школу гуморального иммунитета.

Справедливости ради следует указать, что Мечников и Эрлих были активными оппонентами и непримиримыми противниками, отстаивавшими, на их взгляд, две принципиально разные, несоединимые концепции иммунитета. Даже решение Нобелевского комитета о присуждении

премии за 1908 год Мечникову и Эрлиху за создание соответственно фагоцитарной и гуморальной теорий иммунитета фактически не привело к взаимопониманию этих научных школ. И только открытия последних лет позволили говорить о клеточном и гуморальном иммунитете как о едином процессе иммунной системы организма.

1.1 ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Система иммунитета организма контролирует качественное постоянство внутренней среды, обеспечивая сохранение антигенного постоянства клеток и тканей в течение всей жизни (Р.В. Петров, Р.И. Атауллаханов, 1991). С помощью иммунитета организм защищается от:

1) мутационных или состарившихся «своих» клеток;

2) вторжения генетически чужеродных клеток, способных самостоятельно развиваться в организме, в частности от микроорганизмов, простейших, дрожжей, грибов, а также продуктов их жизнедеятельности;

3) многоклеточных «агрессоров», например гельминтов и клеток или тканей любых других организмов;

4) внутриклеточных паразитов, вирусов, риккетсий, лептоспор.

Функциональные элементы иммунной системы можно встретить практически в любом участке организма. Они досконально «ощупывают» каждую клетку с помощью специально узнающих рецепторных структур и реагируют не только на чужие клетки или скопление клеток, но и на чужеродные молекулы и даже относительно небольшие химические группировки, если таковые не являются обычной составляющей данного организма. Чужеродные, а также измененные «свои» структуры принято называть *антигенами*.

В роли антигенов чаще всего выступают биополимеры – белки или полисахариды, встроенные в состав чужеродных клеток или отделяющиеся от них. Полагают, что иммунная система анализирует трехмерную структуру каждого биополимера, проверяя небольшие участки на поверхности молекулы. При этом участки могут быть весьма незначительными и включать в себя всего несколько остатков аминокислот или сахаров. Имеются сведения, что иммунная система может реагировать и на более мелкие структуры – гаптены, если они ассоциированы с более крупными молекулами. Причем не имеет значения, присоединен гаптен к чужеродному биополимеру или он связан с достаточно крупной молекулой своего организма, которая сама по себе не является «чужой».

1.2 МОРФОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Подобно другим системам организма иммунная система имеет свои клетки и органы. К её клеткам относятся лимфоциты, фагоциты, гранулярные лейкоциты, тучные клетки, а также некоторые типы эпи-

телиальных и ретикулярных клеток. Органы иммунной системы представлены костным мозгом, тимусом, селезенкой, лимфатическим узлами, пейеровыми бляшками, окологлоточными миндалинами, аппендиксом и другими скоплениями лимфоидных клеток (рисунок 1). Значительная часть клеток иммунной системы сосредоточена в перечисленных органах, другая часть разрознена и самостоятельно передвигается по всему телу.

Обозначения, представленные на рисунке 1:

1) слезные железы (эти железы производят слезную жидкость, которая содержит защитный энзим); *2) аденоиды*; 3) *миндалины* (эти две железы и аденоиды производят антитела против поступающих через рот или нос организмов); 4) *надблоковый узел; 5) торакальный проток;* 6) *подключичные вены* (лимфа движется из верхней правой части организма в правую подключичную вену, в то время как лимфа из всех остальных частей организма скапливается в торакальном протоке, двигаясь оттуда в левую подключичную вену); *7) селезенка* (некоторые виды лимфоцитов созревают и затем хранятся в селезенке, самом большом из лимфатических органов); *8) желудок* (кислота и энзимы, выделяемые здесь, разрушают поступающие в пищеварительную систему микроорганизмы); *9) пейерова бляшка* (скопления лимфатической ткани, называемые Пейеровыми бляшками, находятся в нижней части тонкого кишечника); *10) костный мозг* (лимфоциты начинают свою жизнь как стволовые клетки костного мозга. Здесь также вырабатываются моноциты, самые большие белые кровяные тельца. Они поступают из крови в соединительную ткань, где превращаются в клетки-мусорщики, называемые макрофагоцитами, которые поглощают бактерии и мертвые клетки); *11) подколенные лимфатические узлы* (эти узлы скапливают в себе избыточную лимфу из голеней и стоп); *12) лимфатические капилляры* (система циркуляции лимфы – это не закрытая система, напротив, капилляры начинаются как слепые мешочки в межтканевом пространстве перед тем как соединиться в более крупные сосуды); *13) лимфатические сосуды* (из лимфатических капилляров лимфа движется в лимфатические сосуды; с увеличением диаметра сосудов стенки их становятся толще. В подкожной ткани эти сосуды проходят параллельно венам. В органах они проходят рядом с артериями и могут формировать сеть вокруг них); *14) кожа* (барьер в виде кожи – это самая главная защита организма от внедряющихся инфекций); *15) глубоко лежащие паховые узлы; 16) внешние подвздошные узлы; 17) общие подвздошные узлы; 18) боковые аортальные узлы; 19) лимфатическая полость* (лимфатические сосуды сходятся при образовании этой полости); *20) подмышечные узлы; 21) вилочковая* железа (стволовые клетки производятся в костном мозге, затем они передвигаются в вилочковую железу, делятся и превращаются в Т-клетки); *22) слюнные железы.*

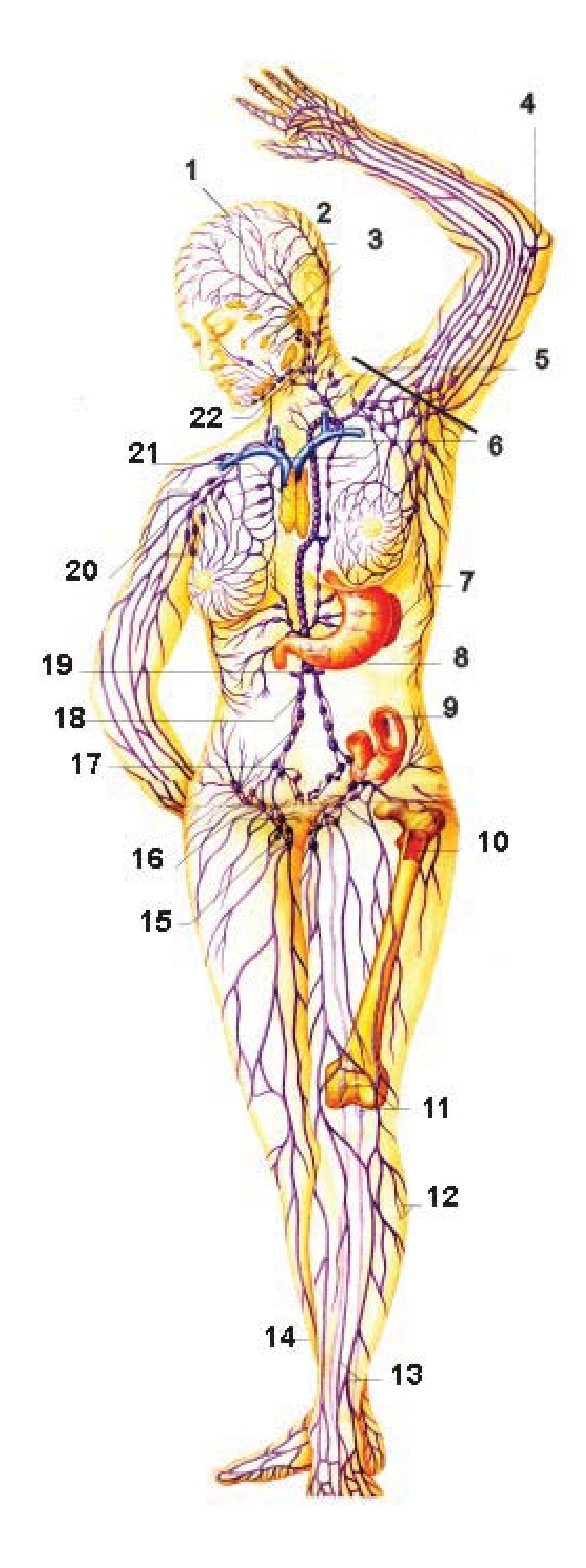


Рисунок 1 – Лимфатическая система человека

Костный мозг. Костный мозг является местом синтеза клеток иммунной системы. Именно здесь из мультикостной стволовой клетки, являющейся родоначальником всех клеток крови, образуются клетки – предшественники для лимфоцитов и фагоцитов, а также нейтрофилов, базофилов и эозинофилов, то есть клеток, активно участвующих в иммунитете. У человека, как, впрочем, у всех млекопитающих, значительная часть лимфоидных клеток (В-лимфоцитов) приобретает функциональную полноценность в костном мозгу. У птиц эти клетки дозревают в специализированном лимфоидном органе – сумке Фабрициуса, или сумке Бурса, отсюда и название этих клеток – Бурса – зависимые лимфоциты, или В-лимфоциты.

Тимус (вилочковая железа). Является крупным лимфоидным органом, расположенным непосредственно за рукояткой грудины. Масса тимуса может достигать к зрелому возрасту 37-40 г. В этом органе происходит созревание и последующая дифференцировка самой многочисленной популяции – Т-лимфоцитов (тимус-зависимые лимфоциты). Установлено, что из одной клетки – предшественницы костного мозга – образуется большая армия зрелых клеток. Обычно для созревания лейкоцита требуется 7-9 делений. Следовательно, из одной предшественницы образуется около 500 зрелых клеток. Этот этап позволяет получить готовые к работе клетки всех типов (за исключением лимфоцитов). Лимфоциты окончательно созревают только после контакта с антигеном. Для этого они проходят дополнительный этап дифференцировки, делая еще 6-9 делений.

Структурно тимус состоит из крупных долей, покрытых соединительнотканной оболочкой-капсулой. Плоские перегородки, отходящие от капсулы внутрь тимуса, разделяют ткань тимуса на мелкие дольки размером 1-2 мм. Долька является структурной единицей тимуса. На периферии дольки располагается основная масса лимфоцитов тимуса (корковая зона). К центру концентрация лимфоцитов меньше (мозговая зона). Клетки-предшественницы (средние лимфоциты, лимфобласты), пришедшие с током крови из костного мозга, локализуются на периферии дольки тимуса и активно делятся, образуя множество малых лимфоцитов. Созревая, лимфоциты попадают в мозговое вещество, откуда поступают зрелые Т-клетки в мелкие венозные сосуды и разносятся с током крови по всему организму.

Лимфатические узлы. Лимфатические узлы представляют собой плотные образования бобовой формы, построенные по принципу фильтра. Отдельные участки тела имеют свои региональные лимфатические узлы. Через эти узлы фильтруется тканевая жидкость из межклеточного пространства данного региона (рисунок 2).

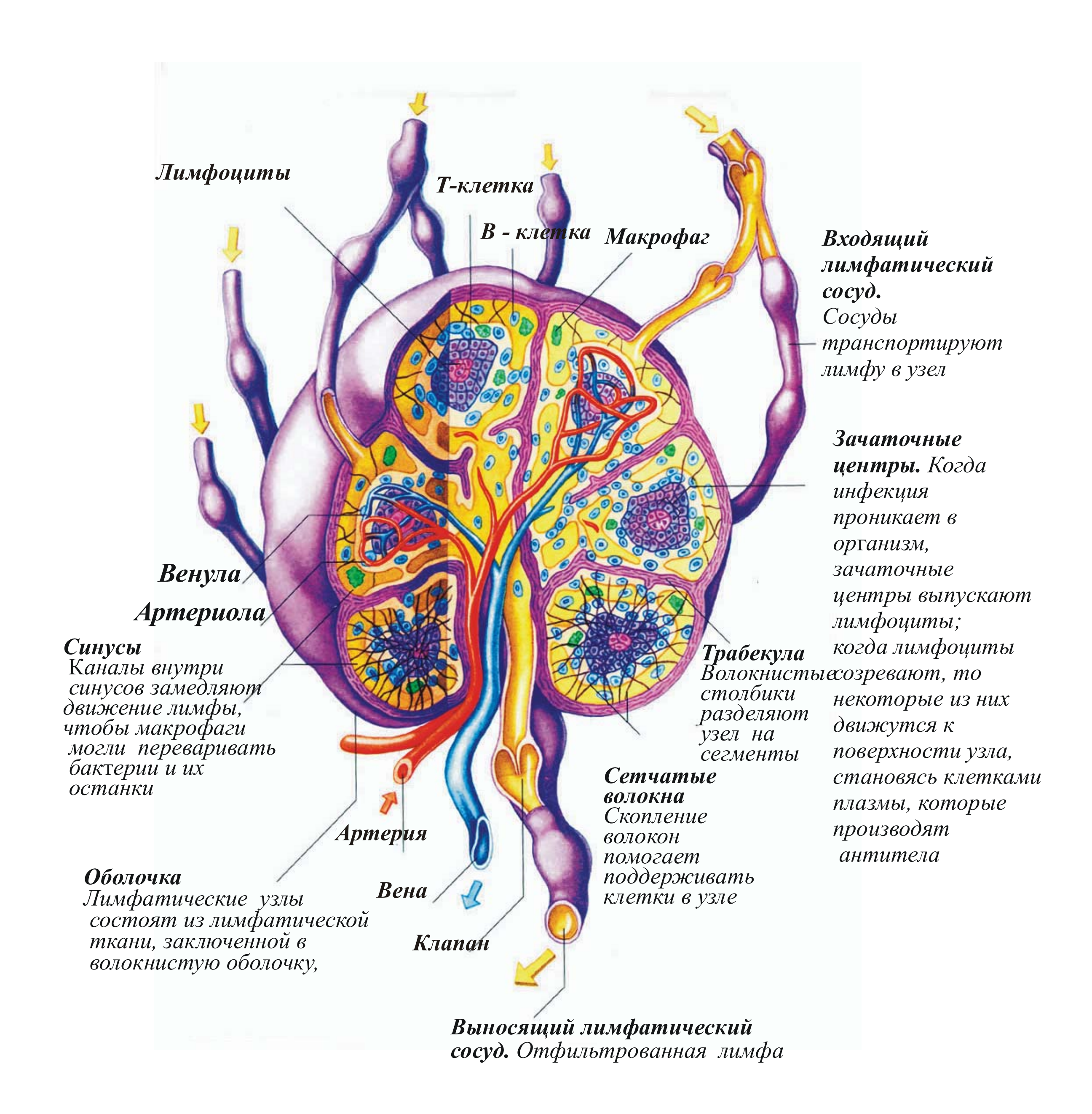


Рисунок 2 – Строение лимфатического узла

Известно, что определенная часть плазмы крови фильтруется сквозь стенки капилляров в ткань, омывает все без исключения ее структурные элементы и попадает в лимфатический капилляр. За счет этого в организме непрерывно функционирует механизм промывания тканей. По лимфатическим сосудам тканевая жидкость попадает в региональный лимфатический узел, затем по лимфатическим протокам поступает в кровь.

Так функционирует система промывания тканей током жидкости по маршруту: кровь – ткань – лимфа – кровь, позволяя вести непрерывный контроль за антигенным составом тканевых смывов. Именно этим с успехом занимаются клетки иммунной системы, находящиеся в лимфатических узлах.

Снаружи лимфатический узел покрыт соединительнотканной

капсулой, от которой отходят множественные отростки, создающие мелкопористую сеть, внутреннее пространство которой заполнено лимфоидными клетками. Структурной единицей лимфатического узла является фолликула, в которой происходит размножение лимфоцитов. Они располагаются на периферии узла, образуя корковое вещество.

Тяжи соединительной ткани, между которыми располагаются лимфоциты разной степени зрелости, образуют мозговое вещество. Разветвленная соединительнотканная строма узла представлена большим количеством отросчатых клеток, которые получили название дендритных ретикулярных клеток. Эти клетки соединены друг с другом в сети и обладают способностью захватывать антигены, которые попадают с током лимфы в лимфатический узел. Захватывать и перерабатывать антигены в лимфатическом узле могут и макрофаги, которые там находятся в значительном количестве.

Таким образом, лимфатический узел осуществляет как специфическую, так и неспецифическую иммунные реакции к данному антигену. Цель этой реакции – обезвредить вторгшийся антиген.

Селезенка. Селезенка выполняет роль своеобразного фильтра, через который прогоняется в организме вся кровь. Именно здесь более успешно отлавливаются и уничтожаются чужеродные антигены и состарившиеся «свои» эритроциты. Строение селезенки создает оптимальные условия для обеспечения ее фильтрационной и контрольной функций. Кроме того, селезенка является достаточно вместимым депо крови, в ней может находиться до 500 мл крови.

Сверху селезенка покрыта капсулой, построенной из коллагеновых и эластических волокон. Место соединения с крупными артериями и венами называется воротами селезенки. Здесь камера особенно утолщена, и в этом месте от нее вглубь отходят пластинчатые перегородки, в толще которых проходят артерии и вены. Грубый каркас органа составляют перегородки, отходящие от капсулы, которые дополняют нежный каркас, представленный мелкоячеистой сетью из ретикулиновых волокон. Эритроциты, лейкоциты, лимфоциты и макрофаги заполняют полость этого каркаса, образуя ткань селезенки.

Большая часть ткани заполнена эритроцитами – это так называемая красная пульпа. Плотные узелки белого цвета, разбросанные по всей селезенке, образуют белую пульпу. Наряду с этими лимфатическими фолликулами лимфоидная ткань локализуется у стенок артерий и артериол, выходящих из толщи перегородок в пульпу. В-лимфоциты преимущественно скапливаются в лимфатических фолликулах, а Т-лимфоциты – в периваскулярном пространстве.

В центре пульпы артериола, пронизывающая лимфатический фолликул, разветвляется и образует мелкие ветви, из которых кровь поступает в красную пульпу, а отсюда в просвет множества небольших

синусоидов. Именно здесь форменные элементы крови проникают в микроскопические щели между эндотелиальными клетками, выстилающими стенки синусоидов. Здесь выбраковываются состарившиеся или поврежденные эритроциты, не способные выполнять свою функцию. Они задерживаются и уничтожаются макрофагами, расположенными рядом со щелями, между эндотелиальными клетками синусов (рисунок 3).

Наряду с макрофагами в ткани селезенки имеются ретикулярные дендритные клетки, образующие своего рода сеть, с помощью которой они способны захватывать антигены.



1) трабекула; 2) артериола; 3) периартериальная муфта; 4) синусоиды; 5) лимфоидный фолликул; 6) красная пульпа; 7) вена; 8) отток крови; 9) приток крови

Рисунок 3 – Фрагмент ткани селезенки (по А. Хэму и Д. Кормаку,1983)

Таким образом, селезенка за счет работы фагоцитирующих клеток обеспечивает утилизацию погибших и старых клеток крови. Наряду с этой функцией селезенка как лимфоидный орган с помощью лимфоцитов осуществляет функцию узнавания чужеродных агентов, находящихся в крови, и обеспечивает развитие иммунной реакции против выявленных антигенов.

1.3 СРЕДСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Среди средств, эффективно обеззараживающих антигены, можно выделить наиболее важные эффекторные средства иммунной защиты.

Антитела вырабатываются всеми позвоночными как средство защиты против вторжения антигенов. История открытия антител принадлежит Эмилю фон Берингу и Шибасабуро Китасато, которые в 1890 г. про-

демонстрировали, что животное можно наделить иммунитетом против столбняка, если ввести ему сыворотку крови другого животного, у которого иммунитет к столбняку выработался после перенесенного заболевания. Ими было высказано предположение, что иммунитет к столбняку обусловлен какими-то веществами, находящимися в крови. Эти вещества и назвали антителами.

Антитела представляют собой высокоспецифические ловушки для антигена, проникающие во все части тела и способные связать каждую отдельную молекулу антигена, даже если они разнесены по всему организму. Антитела могут с успехом использоваться для борьбы не только с растворимыми антигенами, но и с чужими клетками. В этом случае в помощь антителам привлекается система сывороточных белков, получившая название комплемента. Эта система представлена ферментами, которые последовательно активизируют друг друга. Этот своеобразный каскадный механизм дает возможность значительно усилить сигнал и ответить заметной реакцией на исходно небольшое возмущение. Каскадный механизм комплемента активизируется вследствие агрегации антител, в результате чего в мембране той клетки, на которой образовался агрегат антиген-антитело, образуется пора. Поры проницаемы для молекул размером 10-20 нм, через них проходят ионы, вода, аминокислоты, сахара и другие вещества. Количество пор ведет к гибели клетки: из-за переполнения клетки водой происходит ее разбухание и, как следствие, разрыв мембраны и лизис клетки (рисунок 4).

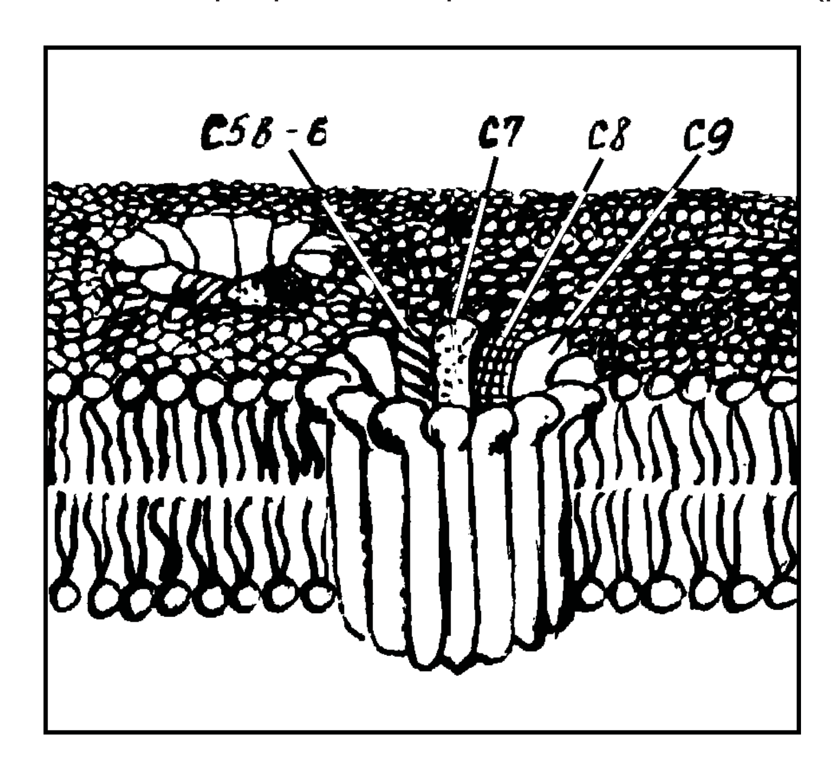


Рисунок 4 – Структура сквозной поры, образующейся в мембране на заключительной стадии каскада реакций в системе комплемента (по Дж.Дин-Е. Юн, Ж.А. Кон,1988)

Клетки-киллеры являются самым мощным оружием иммунитета, значительно превосходящим по эффективности антитела. К этим клеткам относятся лимфоциты, макрофаги, эозинофилы. Из перечисленных клеток выраженным селективным действием обладают Т-лимфоциты, которые прикрепляются к поверхности чужих клеток, несущих антигены, и убивают их. Дальнейшее удаление молекул и клеток, атакованных антителами или Т-киллерами, осуществляется фагоцитами, которых по праву называют «мусорщиками». Они захватывают комплексы антиген-антитело или части разрушенных клеток и расщепляют их до аминокислот и сахаров, которые с успехом могут быть использованы для синтеза собственных биополимеров.

Реакция повышенной чувствительности реализуется в течение нескольких минут и называется гиперчувствительностью немедленного типа. Иммунная система создает местный отек за счет прекращения оттока крови из очага, чем значительно снижает возможность распространения антигена и вызывает разбавление концентрации чужеродных веществ в очаге.

Реакция повышенной чувствительности запускается комплексом антиген-антитело с помощью веществ, секретируемых тучными клетками и базофилами. Продукты этих клеток – гистамин, секретин, брадикинин и другие – вызывают расслабление гладких мышечных волокон в стенке кровеносных сосудов и, как следствие этого, наступает стаз (остановка кровотока и лимфотока).

Гиперчувствительность замедленного типа – это создание мощного защитного вала вокруг антигенов, чаще всего многослойного, представленного миллионами лимфоцитов. Такая ситуация возникает в случае, если иммунная система не может избавиться от вторгшегося антигена (первичный туберкулезный очаг, опухоль, тканевой трансплантат).

Следует кратко напомнить об особенностях иммунного реагирования. После вторжения антигена иммунная реакция чаще всего запускается с опозданием, поскольку в момент вторжения чужеродного агента организм не содержит достаточного количества готовых эффекторных клеток. На их образование требуется время (нужно пройти этапы деления и клеточной дифференцировки). Выработка антител начинается, как правило, через 3-4 суток и достигает максимума к 4-8 суткам.

Такой вариант иммунной реакции определяется необходимостью реагировать на миллионы совершенно разных антигенов, а иметь готовый набор средств защиты против всех разнообразных антигенов практически невозможно. Такой вид иммунного реагирования с запаздыванием получил название *лаг-фазы.*

Одним из самых загадочных явлений в иммунитете является иммунная память. Известно, что, встретившись с антигеном однажды, иммунная система запомнит его и при повторной встрече отреагирует

значительно быстрее и эффективнее. При вторичном иммунном ответе вырабатывается в 10-100 раз больше антителосек ретирующих клеток и клеток-киллеров. Причем при вторичном иммунном ответе вырабатываются антитела с более высоким сродством (аффинностью) к антигену, происходит переключение изотипов. Если при первичном ответе последовательно вырабатываются IgM-антитела, затем IgG, IgA и другие, то при воздействии на В-клетки хелперных факторов происходит переключение. Так, интерлейкин-4 активирует переключение на IgG1 или IgE, а интерлейкин-5 на IgA или IgG2.

Иммунная память может сохраняться от 1-2 недель до нескольких лет и даже в течение всей жизни. Однако четкой теории, объясняющей механизм этой памяти, нет и по сей день. Есть гипотезы, которые подтверждаются некоторыми убедительными фактами. Установлено, что в процессе иммунной реакции не все Т- и В- клетки доходят до окончательной стадии дифференцировки. Определенная часть лимфоцитов делится, но не дифференцируется до антителосекретирующих клеток и клеток-киллеров, а остается в виде малых покоящихся клеток, несущих на мембране рецепторы к тому же самому антигену. Эти клетки получили название Т- и В-клеток памяти. По-видимому, они живут несколько лет и встретившись с антигеном пролиферируют. Причем, на путь дифференцировки вступают снова не все клетки, некоторые из них остаются как элементы памяти. Отмечено, что с каждым разом возрастает число клеток, несущих рецепторы к данному антигену. Именно этим объясняется сильная иммунная реакция при многократной иммунизации.

Важным является также то, что при первой иммунизации происходит селекция клеток с небольшим родством к антигену. Именно эти клетки получают преимущество в реакции деления. Примечательно, что популяция клеток памяти подобрана по признаку высокого сродства рецепторов к антигену, именно поэтому при повторной реакции она будет производить более аффинные антитела.

1.4 КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

К клеткам иммунной системы относится около десяти типов, отличающихся происхождением, структурой и функцией. Среди них центральное место занимают лимфоциты, хотя нелимфоидные клетки также выполняют значительные функции в иммунных реакциях.

Лимфоциты – небольшие клетки, диаметром 7-9 мкм, пространство которых почти полностью занято ядром. Лимфоциты могут передвигаться, размножаться, синтезировать и выделять в околоклеточное пространство определенные белковые молекулы.

Активированный цитотоксический Т-лимфоцит («убийца») (в верхней части рисунка 5) присоединился к инфицированной клетке-мишени, после того как распознал антигены на ее поверхности. Т-клетки могут

также атаковать раковые клетки, замедляя процесс распространения опухоли.

Благодаря этим свойствам лимфоциты выполняют важные эффекторные и регуляторные функции в иммунитете. Популяция лимфоцитов неоднородна, что обеспечивает многофункциональность этих клеток, различающихся спектром мембранных и секретируемых молекул, которые они вырабатывают. За счет большого химического многообразия популяция лимфоцитов распадается на субпопуляции, специализированные по функции.

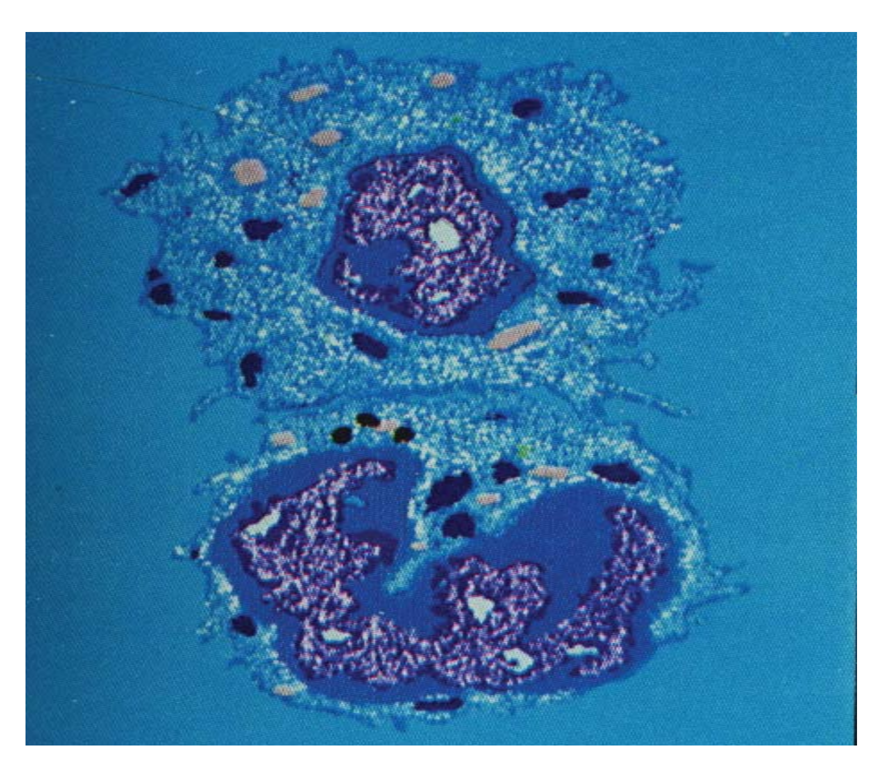


Рисунок 5 – Т-клетка в действии

Отдельный лимфоцит настроен на узнавание единственного антигена. Миллиардная популяция лимфоцитов организма человека состоит из миллионов достаточно небольших семейств, так называемых *клонов.* Установлено, что каждый клон представлен потомками одной клетки и специфичен только к определенному, одному антигену. Как правило, клон содержит от 100 до 1000 клеток.

Однако все лимфоциты независимо от антигенной специфичности, объединяются в большие субпопуляции, специализированные на определенной функции – убийцы, усилители, супрессоры помощники, индукторы и производители антител.

Т-киллеры (клетки-убийцы). Особая субпопуляция Т-лимфоцитов выступает в качестве предшественников Т-киллеров. Эти клетки встречаются с изменившейся клеткой организма, которая уже воспринимается в качестве антигена. При этом потенциальный киллер активируется, размножается и уже через несколько дней приобретает свойства

реальной клетки-убийцы. Этот зрелый Т-киллер, вновь встретившись с «чужой» клеткой, убивает ее. Считается, что этот механизм иммунного реагирования в основном направлен против клеток, в которых размножается вирус, и против опухолевых клеток. Аналогичную функцию клеток-убийц в некоторых ситуациях могут выполнять активированные макрофаги, которые весьма эффективны против клеток опухоли.

Функцию киллеров выполняет еще один тип клеток, относящихся к лимфоцитам, которые узнают и убивают иначе, чем Т-киллеры, клетки опухолей без предшествующей активации. Эти клетки не относятся к классу Т-лимфоцитов, и их принято называть естественными киллерами.

Т-клетки-активаторы. Среди Т-клеток иммунной системы это самая многочисленная субпопуляция. В их функцию входит активация других типов клеток. Эти клетки способны вырабатывать вещества, стимулирующие деление, созревание и функциональную активность других лимфоцитов. К Т-клеткам-активаторам относятся Т-В-хелперы (Т-помощники), Т-индукторы, Т-Т-хелперы (или Т-усилители). Подобную функцию выполняют также макрофаги и эозинофилы.

Т-клетки-супрессоры. Это значительная субпопуляция клеток, которые после получения соответствующего сигнала созревают и обретают способность тормозить развитие иммунной реакции. Не будь этого механизма торможения, каждая конкретная реакция иммунного ответа в результате бесконтрольного размножения реагирующих лимфоцитов достаточно быстро заполнила бы организм огромным количеством этих клеток, превращаясь в некоторое подобие злокачественного новообразования. Именно клетки-супрессоры предотвращают такой ход событий. Причем, их действие может быть специфическим (торможение реакции против конкретного антигена) и неспецифическим, направленным против любой иммунной реакции, которая протекает в конкретный момент и в данной ткани.

В-лимфоциты. Эти клетки называют антителосекретирующими, то есть они являются непосредственными предшественниками клеток, воспроизводящих антитела. Превращение В-лимфоцита в антителосекретирующую клетку происходит под влиянием антигена, к которому данная клетка специфична. Цитодифференцировка (так называется этот процесс) продолжается несколько дней, в результате чего В-клетка постепенно изменяется и интенсифицирует выработку антител. В-лимфоцит многократно делится, образуя дочерние клетки. В процессе каждого цикла деления лимфоцит увеличивается в размере в 3-5 раз (22-25 мкм – лимфобласт). Последовательные деления клеток принято называть пролиферацией. Поскольку в каждый данный момент в популяции лимфоцитов имеются клетки, находящиеся в различных фазах цикла деления, то по клеточным размерам популяция неоднородна (малые, средние, большие лимфоциты, лимфобласты).

После превращения В-лимфоцита в антителосекретирующую клетку в ней наблюдается увеличение объема цитоплазмы и накопление большого числа рибосом. Самые мощные продуценты антител выглядят как крупные клетки (20-22 мкм) с асимметрично расположенным ядром и увеличенным объемом цитоплазмы, в которой содержится большое число рибосом и развиты те органеллы, которые необходимы для интенсивной продукции белка: эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии. Такие клетки получили название плазматических.

Нелимфоидные клетки. К нелимфоидным клеткам относятся фагоциты, макрофаги, микрофаги, клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, а также в определенной степени дендритные ретикулярные клетки лимфатических узлов и селезенки, клетки Лангерганса и Гренстейна (эпидермиса кожи), эозинофилы, базофилы, тучные клетки, эпителиальные клетки тимуса и кератиноциты. Все эти клетки выполняют специфические, свойственные им функции: захватывают антиген, перерабатывают его и представляют Т-клеткам, осуществляют обучение незрелых лимфоцитов, реализуют реакции гиперчувствительности и сами убивают чужеродные клетки. Рассмотрим подробнее функции этих клеток.

Фагоциты. Способность фагоцитов «пожирать» меньшие по размеру частицы была впервые описана в работах И.И. Мечникова в конце прошлого века. Разные клетки обладают неодинаковой способностью к захвату и перевариванию инородных частиц. Наиболее активны в этом отношении макрофаги, которые образуются из моноцитов крови. Выделяют блуждающие и оседлые макрофаги. Первые находятся в крови, лимфоидных органах, рыхлой соединительной ткани и практически во всех других тканях. Вторые закрепляются в тех или других тканях. К ним относятся клетки Купфера в печени, активно захватывающие антигены из кровотока, альвеолярные макрофаги, находящиеся на поверхности альвеол и захватывающие частицы, попавшие с вдыхаемым воздухом (микробы, пыль и т.д.).

Наряду с макрофагами в крови в больших количествах циркулируют микрофаги – нейтрофильные лейкоциты – главные участники воспалительного процесса. Они поглощают патоген, выделяя губительные для микробов вещества, правда, при этом погибают сами.

Однако функция фагоцитирующих клеток сводится не только к «пожиранию» инородных частиц, они, переработав антиген, представляют его на своей поверхности Т-лимфоцитам в таком виде, в каком они необходимы. Наряду с этой функцией макрофаги выступают в качестве активаторов иммунной реакции. Это обеспечивается благодаря их способности выделять в среду вещества, обеспечивающие реагирование лимфоидных клеток на антиген.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что некоторые клетки не способны к полному фагоцитозу. Они в большей мере обеспечивают функцию представления антигена для Т-лимфоцитов. К таким клеткам относятся клетки Лангерганса и клетки Гренстейна эпидермиса кожи, дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки и В-клетки.

Эозинофилы. Этот тип гранулоцитарных лейкоцитов в значительных количествах содержится в соединительной ткани и подслизистой кишечника. Их можно встретить в очагах местных воспалений, вызванных гельминтами или аллергической реакцией. Убедительно продемонстрировано, что эозинофилы могут выступать в качестве клеток-киллеров против клеток-гельминтов.

Базофилы и тучные клетки. Базофилы относятся к гранулоцинарным лейкоцитам крови, а тучные клетки представлены клетками рыхлой соединительной ткани. Оба типа клеток встречаются в любых тканях. Однако их отличительной особенностью является то, что они могут секретировать при воздействии на клетку антиген-антитело вазоактивные вещества: гепарин, гистамин, серотонин и брадикинин. Именно эти вещества вызывают реакцию местного воспаления, спазм крове- и лимфотока и отек ткани.

Эпителиальные клетки тимуса. Эти клетки участвуют в регуляции одного из этапов созревания лимфоцитов в корковом веществе тимуса. Будучи весьма объемными, они обволакивают своей мембраной мелкие лимфоциты (отсюда и название «клетки-няньки») и воздействуют на них как контактным путем, так и через растворенные вещества, в качестве которых выступают гормоны тимуса (тимозин, тимопоэтины). Эти пептидные гормоны индуцируют дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов.

Последующий этап созревания лимфоциты проходят в мозговом веществе тимуса, где на них действуют дендритные клетки и макрофаги. Одной из примечательных особенностей эпителиальных клеток тимуса является то, что, кроме приобретения свойств Т-клеток, лимфоциты обучаются там узнавать специальные белковые молекулы, выступающие в качестве маркеров собственных клеток организма.

Кератиноциты. Т-клетки, проходя стадии созревания в тимусе, попадают в периферические лимфоидные органы и другие ткани. При этом часть из них нуждается в дальнейшей дифференцировке и завершает свое обучение на периферии. Именно таким местом является клеточный компонент эпидермиса – кератиноциты, которые биохимически и морфологически схожи с эпителиальными клетками тимуса. Именно они вырабатывают для Т-клеток факторы дифференцировки, в чем-то похожие на гормоны тимуса. Они выделяют также белковый фактор *интерлейкин-1*, активирующий Т-хелперы. Есть основания полагать, что аналогичные элементы иммунного реагирования содержатся во всех

контактирующих с внешней средой оболочках – эпителии дыхательных путей и слизистой желудочно-кишечного тракта.

1.5 МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ ПРИ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

Интерлейкины.

Для того чтобы иммунная реакция обеспечивала эффективную защиту от антигена, все ее этапы и звенья должны быть четко координированы. Это достигается путем слаженного функционального взаимодействия многочисленных клеток и органов иммунной системы.

Практически всегда первыми клетками, захватывающими антиген, являются макрофаги, которые переваривают его Т-лимфоцитам. Для того чтобы развился следующий этап иммунной реакции и В-клетки начали делиться и превращаться в антителосекретирующие клетки, необходимо вмешательство Т-лимфоцитов, хотя В-клетки умеют и сами распознавать антиген.

В-лимфоциты получают помощь от Т-хелперов в виде растворенных факторов, причем Т-лимфоциты-хелперы вырабатывают целый ряд веществ, влияющих как на В-лимфоциты, так и на другие типы клеток иммунной системы. Межклеточные медиаторы вырабатывают и другие клетки иммунной системы.

Цитокины, синтезируемые клетками иммунной системы, получили название интерлейкинов (ИЛ) – факторов межлейкоцитарного взаимодействия. Интерлейкины представляют собой гликопротеины с молекулярной массой 15-60 KDa, выделяются лейкоцитами при стимуляции продуктами распада микробов и другими антигенами.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – белковый фактор, синтезируется и выделяется моноцитами и макрофагами. Описаны две формулы ИЛ-1, они различаются по аминокислотной последовательности и практически отличаются по функции. Рецепторы для ИЛ-1 представлены белком плазматической мембраны и обнаруживаются на В- и Т-лимфоцитах и на некоторых других типах клеток. На поверхности одной клетки содержится от 200-500 рецепторных молекул. ИЛ-1 обеспечивает активацию деления лимфоцитов и их дифференцировку, стимулирует превращение активированных В-лимфоцитов в антителосекретирующие клетки.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой белок, синтезируемый Т-хелперами. Это, пожалуй, наиболее популярный фактор, регулирующий деятельность лимфоцитов. Рецепторы для ИЛ-2 имеются на В- и Т-лимфоцитах. Различают 2 типа рецепторов для ИЛ-2, отличающихся по скорости связывания, – никзоэффинные и высокоэффинные. Связываясь с рецепторами, Ил-2 активизирует репликацию ДНК и цикл деления лимфоцитов.

Интерлейкин-3 (ИЛ-3) представляет собой основной гемопоэтический фактор, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку

ранних предшественников гемопоэза, макрофагов и фагоцитоза. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) – белок, синтезируется активированными Т-хелперами. Ил-4 стимулирует деление В-лимфоцитов совместно с антителами а Ig-рецепторам, усиливает секрецию антителопродуцентами. IgG4 и IgE активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, моноцитов и жирных клеток, выделяется Т-лимфоцитами 2-го типа и базофилами, способствует превращению «наивных» CD-4 клеток в Тх 2-го типа.

Интерлейкин-5 (ИЛ-5) – белковый фактор, синтезируемый Т-лимфоцитами. ИЛ-5 усиливает секрецию IgM, IgG и IgA В-лимфоцитами, активированными антигеном, митогеном или антирецепторным антигеном. Усиливает синтез ДНК и пролиферацию лимфоцитов, индуцирует дифференцировку предшественников эозинофилов и базофилов.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) производится активированными моноцитами, Т-хелперами, фибробластами, макрофагами и эндотелием. Ил-6 вместе с Ил-4 обеспечивает рост и дифференцировку В-лимфоцитов, осуществляя их переход в плазматические клетки, продуцирующие антитела, подавляет пролиферацию моноцитов.

Интерлейкин-7 (ИЛ-7) обнаружен в стромальных клетках костного мозга. Усиливает пролиферацию и рост Т- и В-лимфоцитов, стимулирует развитие тимоцитов в вилочковой железе.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) участвует в регуляции хемотаксиса нейтрофилов и Т-клеток. Продуцируется Т-клетками, моноцитами и эндотелием. Активирует нейтрофилы, обеспечивая их направленную миграцию, выброс ферментов и активных форм кислорода, адгезию и дегрануляцию базофилов и ангиогенез.

Интерлейкин-9 (ИЛ-9) – фактор роста Т-лимфоцитов и базофилов, синтезируется Т-лимфоцитами и тучными клетками при стимуляции антигенами и митогенами. Способствует усилению роста Т-лимфоцитов и развитию эритроидных колоний в костном мозге.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) синтезируется Т- и В-клетками, макрофоагами, кератоцитами, стимулирует моноциты, тучные клетки, тормозит образование ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухолей, подавляет активацию Тх 1 типа.

Интерлейкин-11 (ИЛ-11) синтезируется стромальными клетками костного мозга и фибропластами. Принимает активное участие в гемопоэзе, в большей мере стимулируя тромбоцитопоэз.

Интерлейкин-12 (ИЛ-12) вырабатывается В-клетками, макрофагами и моноцитами, стимулирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и естественных киллеров, усиливает действие ИЛ-2, стимулирует Т-хелперы 1-го типа, ингибирует синтез IgE.

Интерлейкин-13 (ИЛ-13) синтезируется Т-лимфоцитами, запускает дифференцировку В-клеток, экспрессию CD23, секрецию иммуноглобулинов M, E, G4, тормозит выделение ИЛ-1, ФНО макрофагами.

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) вырабатывается макрофогами, усиливает пролиферацию Т-лимфоцтов, Т-хелперов 1-го типа, дифференцировку их в киллеры.

Интерлейкин-16 (ИЛ-16) имеет белковую природу, состоит из 130 аминокислот, молекулярный массой 14 Кда, выполняет роль лиганда, хемотаксического и активирующего фактора для CD4 и + Т-лимфоцитов, CD4+эозинофилов и CD4+моноцитов, усиливает их миграцию и экспрессию ИЛ-2 - рецепторов CD25 на лимфоцитах. Высвобождается под влиянием антигена CD8+ и CD4+Т-клетками, эпителием бронхов и эозинофилами при действии гистамина.

Гранулоцито-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) синтезируется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами и другими лейкоцитами, усиливает пролиферацию макрофагов и предшественников гранулоцитов и их функции.

Фактор некроза опухолей (ФНО) вырабатывается Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, усиливает воспаление, вызывает лихорадку, активирует повреждение клетки.

Фактор некроза опухолей (ФНО, лимфотоксин) синтезируется Т- и В-лимфоцитами, является медиатором воспаления, повреждает клетки. Выделяют макрофаги, лимфоциты, фибропласты, обладают антивирусной и противоопухолевой активностью, влияют на экспрессию HLA-антигенов I класса.

Гамма-Интерферон синтезируется активированной Т-клеткой и естественными киллерами, представляет собой полипептид, действующий на активированные лимфоциты, вызывая их пролиферацию и дифференцировку в зрелую клетку, например киллер. Весьма сильное влияние гамма-интерферон оказывает на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, инициируя дифференцировку миеломоноцитарных клеток- предшественников в моноциты, макрофаги и гранулярные лейкоциты, вызывая образование активных форм кислорода, усиливая способность макрофагов убивать клетки простейших, увеличивая противомикробную активность лейкоцитов.

Кластеры дифференцировки (CD антигены) лейкоцитов.

Установлено, что на мембранах клеток для всех интерлейкинов имеются специфические рецепторы. В процессе дифференцировки на мембранах иммуннокомпетентных клеток появляются макромолекулы, которые являются маркерами, соответствующими определенной стадии развития. Эти маркеры получили название CD-антигенов (от англ. Clusters of differentiation – кластеры дифференцировки). К настоящему времени их известно более 200.

CD1 (выделяют a,b,c) имеют кортикальные тимоциты, субпопуляции В-клеток, клетки Лангерганса, являются общим антигеном тимоцитов, белок подобен антигенам 1 класса гистосовместимости, молекулярная масса 49 kDa.

CD2 несут все Т-клетки, имеют также большинство естественных киллеров, описаны три эпитопа молекулы, один из которых связывается с CD58 (LFA3, LFA4), передает трансмембранные сигналы при активации Т-клеток; молекулярная масса 50 kDa.

CD3 имеют зрелые Т-лимфоциты, незрелые в цитоплазме, обеспечивают передачу сигнала от Т-клеточного антигеноспецифического рецептора (ТКР) в цитоплазму, состоит из пяти полипептидных цепей. Молекулярная масса 25 kDa; антитела к нему усиливают и ингебируют функцию Т-клеток.

CD4 – маркер Т-хелперов, рецептор к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), имеется на некоторых моноцитах, сперматозоидах, клетках глии, представляет собой трансмембранный гликопротеин, участвует в распознавании антигенов, ассоциированных с молекулами II класса гистосовместимости, молекулярная масса 59 kDa.

CD5 несут зрелые и незрелые Т-клетки, аутореактивные В-клетки, трансмембранный гликопротеин, член семейства рецепторов-«мусорщиков», как и CD6, является лигандом для CD72 на В-клетках, участвует в пролиферации Т-клеток, молекулярная масса 67 kDa.

CD6 имеют зрелые Т-клетки, а также частично В-клетки имеют все Т-клетки и тимоциты, часть В-клеток; входит в семейство «мусорщиков», молекулярная масса 120 kDa.

CD7 имеют Т-клетки, естественные киллеры (Fc, рецептор IgM); молекулярная масса 40 kDa.

CD8 является маркером Т-супрессоров и цитотоксических лимфоцитов, представлен в некоторых естественных киллерах, структуре адгезии, вовлекается в распознавание антигенов при участии молекул гистосовместимости I класса, состоит из двух S-S цепей; молекулярная масса 32 kDa.

CD9 имеют моноциты, тромбоциты, гранулоциты, В-клетки фолликулярных центров, базофилы, эндотелий, эозинофилы; молекулярная масса 24 kDa.

CD10 несут незрелые В-клетки (GALLA – антиген лейкозных клеток), часть тимоцитов, гранулоцитов, эндопептидаза; молекулярная масса 100 KDa.

CD11a имеют все лейкоциты, молекула цитоадгезии, L цепь интегрина LFA-1, ассоциирована с CD18; рецептор для лигандов: CD15 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2) и CD50 (ICAM-3) молекул; отсутствует у больных с LAD-1 синдромом (синдром дефицита молекулы адгезии); молекулярная масса 180 kDa.

CD11b (CR3- или c3bi-рецептор) несут моноциты, гранулоциты, естественные киллеры; М цепь интегрина, ассоциирована с CD18 молекулой; рецептор для лигандов.

CD11c (CR4-рецептор) имеют моноциты, гранулоциты, естествен-

ные киллеры, активированные Т- и В-лимфоциты, а Х цепь интегрина ассоциирована с CD18, является четвертым типом рецептора (CR4) для компонентов C3bi, C3dg комплемента; его лиганды, фибриноген; молекулярная масса 95/150 kDa.

CD13 имеют все миелоидные, дендритные и эндотелиальные клетки, аминопептидаза N, рецептор для коронавируса; молекулярная масса 150 kDa.

CD14 несут моноциты-макрофаги, гранулоциты, рецептор для комплексов ЛПС с ЛПС-связывающим белком и для PI-молекул тромбоцитов; отсутствует у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), антитела к нему могут вызвать окислительный взрыв в моноцитах; молекулярная масса 55 kDa.

CD15 (Lewisx) имеют гранулоциты, слабо экспрессируют моноциты, некоторые антитела к нему подавляют фагоцитоз.

CD 15s (sialyl-Lewisx) несут миелоидные клетки, лиганд для CD62P (P-селектин), CD62E (E-селектин), CD62L (L-селектин).

CD16 имеют нейтрофилы, естественные киллеры (моноциты слабо, низкоаффинный Fc-рецептор для IgG, интегральный мембранный белок на естественных киллерах и макрофагах), PI-связывающая форма (Fc, RIIIB) на нейтрофилах.

CD18 несут большинство лимфоидных и миелоидных клеток, молекула адгезии, 2 цепь интегрина LFA, ассоциирован с а-цепью CD 11 a, b, c, отсутствует при LAD-1 синдроме; молекулярная масса 95 kDa.

CD19 (B4) имеют пре-В и В-клетки, часть их рецепторного комплекса, вовлекается в их активацию (сигнал трансдукции, ассоциирован с CD21 (CR2)); молекулярная масса 95 kDa.

CD20 (B1) имеют все В-клетки и дендритные клетки в фолликулах, участвует в активации через кальциевые каналы клеток, молекулярная масса 35 kDa.

CD21 (CR2 рецептор, B2) несут субпопуляции В-клеток, некоторые тимоциты, Т-клетки, рецептор для C3d компонента комплемента и для вируса Эпштейна-Барра, участвует в регуляции активации комплемента (RCA) наряду с CD35, CD46, CD55 и в активации В-клеток.

CD22 имеется в цитоплазме предшественников В-лимфоцитов и на мембране некоторых их субпопуляций, молекула адгезии, член семейства сиалоадгезинов, усиливает анти-Ig индуцированную активацию В-клеток; молекулярная масса 135 kDa.

CD23 (Fc, RII-рецептор) – мембранный гликопротеин, низкоаффинный рецептор для IgE; FcIIA есть на субпопуляции В-клеток и клетках хронического лимфолейкоза, а Fc, RIIB – на моноцитах, эозинофилах и других В-клетках, контр-рецептор для CD21; молекулярная масса 45-50 kDa.

CD25 представлен на активированных Т- и В-лимфоцитах и макро-

фагах, а-цепь низкоаффинного ИЛ2-рецептора, участвует в образовании высокоаффинного рецептора после ассоциации с CD 122; молекулярная масса 55 kDa.

CD26 – дипетидилпептидаза IV активированных Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, трансмембранный гликопротеин, сериновый тип экзопептидазы; молекулярная масса 120 kDa.

CD27 имеют зрелые и активированные Т-клетки, обнаружены в цитоплазме субпопуляции В-клеток, относится к семейству фактора роста нервов (ФРН) /фактора некроза опухолей (ФНО), рецептор для CD70.

CD28 экспрессируют субпопуляции Т-клеток (цитотоксические супрессорные Т-клетки), молекула является членом иммуноглобулинового суперсемейства, контррецептор для CD80, CD86 и В7-3, усиливает пролиферацию Т-клеток; молекулярная масса 90 kDa.

CD29 –1-субъединица интегрина на покоящихся и активированных лейкоцитах, на CD45RO+Т-клетках, ассоциирована с CD49.

CD30 (Ki-1) имеется на субпопуляциях активированных лимфоцитов, клетках Рида-Штернберга, активационном антигене Тх1 и Тх2 типа, член семейства ФРН/ФНО.

CD32 (Fc, RII) имеют моноциты, гранулоциты, эозинофилы, В-клетки; среднеаффинный Fc-рецептор для IgG; молекулярная масса 40 kDa.

CD34 несут все предшественники гемопоэза и эндотелий, маркер стволовых клеток, адгезин.

CD35 (CR1-рецептор) обнаружен на В-клетках, моноцитах, гранулоцитах, эритроцитах, некоторых Т-клетках, естественных киллерах; является рецептором для C3b, C3c, C41 и iC3b компонентов комплемента, член семейства его регуляторов; молекулярная масса 160-250 kDa.

CD36 несут тромбоциты, моноциты, предшественники эритроцитроидных клеток, В-клетки, рецептор тромбоспондина, аффинен для коллагена I и IV типа, участвует во взаимодействии клеток с тромбоцитами; молекулярная масса 90 kDa.

CD38 имеют активированные Т- и В-лимфоциты, некоторые В-лимфоциты, трансмембранный глипопротеин, плейотропный экзоэнзим, усиливает пролиферацию В-клеток.

CD40 несут зрелые В-клетки, слабо экспрессированы на моноцитах, участвуют во взаимодействии с Т-клетками, связывая на них CD40L (лиганд), относятся к семейству ФРН/ФНО, отсутствуют при гипер-IgM синдроме, молекулярная масса 50 kDa.

CD41 присутствует на тромбоцитах, зависимый от активации рецептор для фибриногена, фактора Виллибранда, отсутствует при тромбастении Гланцмана, ММ 140.

CD42 a, b, c – субъединицы рецепторов адгезии тромбоцитов к эндотелию и субэндотелиальной соединительной ткани, отсутствуют при синдроме Бернарда-Солера.

CD43 несут все лейкоциты, кроме покоящихся В-клеток, гликозилированный белок-муцин, вовлекается в феномен «хоминга» лимфоцитов, дефектен при синдроме Вискотта-Олдрича; молекулярная масса 95-115 kDa.

CD44R имеют активированные Т-клетки, изоформа CD44-адгезина, вовлекается в феномен «хоминга».

CD45 обнаружен на всех лейкоцитах, тирозинфосфатаза, участвует в активации лимфоцитов, существует в 5 изоформах; молекулярная масса 18-220 kDa.

CD45RO выявлен на активированных Т-лимфоцитах, преимущественно клетках памяти, тимоцитах, мало на моноцитах и гранулоцитах, участвует в активации клетки, молекулярная масса 180 kDa.

CD45RA несут «наивные» Т-клетки, В-клетки, моноциты, гранулоциты, изоформа CD45; молекулярная масса 220 kDa.

CD45RB, CD45RC – изоформа CD45 на Т- и В-субпопуляциях, моноцитах.

CD49 a, b, c, d, e, f – VLA-1, VLA-2 ... 3, 4, 5, 6 – варианты цепи интегринов, молекул адгезии, ассоциирован с CD29, встречаются на всех лейкоцитах.

CD50 (ICAM-3) – молекула межклеточной адгезии лейкоцитов 3, лиганд для LFA-1 (CD11a/CD18).

CD54 (ICAM-1) – адгезивный лиганд моноцитов, лифоцитов (для CD11a/CD18), количество увеличивается при активации, рецептор для риновируса; молекулярная масса 90 kDa.

CD58 (LFA-3) – лиганд CD2 (LFA-2) на лейкоцитах, эритроцитах.

CD62 – C062P-тромбоцитарные, CD62E (ELAM-1) – эндотелиальные, CD62L (LECAM) – лимфо- и лейкоцитарные адгезивные молекулы-селектины, участвуют в адгезии лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия; молекулярная масса 75-150 kDa.

CD64 (Fc, R1) – высокоаффинный рецептор для IgG на моноцитах, активированных гранулоцитах; молекулярная масса 75 kDa.

CD66 a, b, c, d, e – молекулы адгезии на гранулоцитах, связывают бактерии, в частности CD66c, связывает фибрии E. coli, отсутствуют при пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

CD69 – гликопротеин ранней активации Т- и В-клеток; молекулярная масса 28-34 kDa.

CD71 – рецептор трасферрина, опосредует включение железа в клетку, регулирует рост клетки, имеется на пролиферирующих клетках, активированных Т- и В-клетках, макрофагах; молекулярная масса 95/190 kDa.

CD72 несут предшественники и зрелые В-клетки, член Ca++ зависимого (С-тип) суперсемейства лектинов, лиганд для CD5.

CD74 – инвариантная цепь, ассоциированная с II классом антиге-

нов гистосовместимости, участвует в экспрессии последних на моноцитах-макрофагах.

CD89 Fc – рецептор для IgA на нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах, субпопуляциях Т- и В-клеток, триггер фагоцитоза и респираторного взрыва; молекулярная масса 55-70 kDa.

CD91 – рецептор липопротеинов низкой плотности на моноцитах, а2-макроглобулина; молекулярная масса 85/ 515 kDa.

CD95 (Fas) имеется на субпопуляциях тимоцитов, активированных Т-, В-клетках, член семейства ФРН, тип 1 интегральных мембранных белков, рецептор ФНО; Fas18-антитела, индуцируют апоптоз, Fas19-антитела ингибируют его; молекулярная масса 42 kDa.

CD96 несут активированные Т-клетки, в поздней фазе, ЕК; молекулярная масса 160 kDa.

CD102 – гликопротеин, адгезии, контррецептор для LFA-1 (CD11a/CD18) на моноцитах, лимфоцитах, эндотелии.

CD106 – гликопротеин на моноцитах, активированном эндотелии, связывается с интегринами (CD49 и др.).

1.6 ЦИТОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

CD115 – 1-й рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов (М-КСФ), участвует в пролиферации моноцитов-макрофагов; молекулярная масса 150 kDa.

CD116 – рецептор семейства гемопоэтических цитокинов, цепь рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ-рецептор), высокоаффинен, если связан с цепью; экспрессирован на моноцитах, нейтрофилах, эозинофилах, эндотелии, клетках предшественниках; молекулярная масса 75-85 kDa.

CD117 – рецептор фактора стволовых клеток, обладает тирозинкиназной активностью, выражен на предшественниках остеокластов, тучных клетках, CD34+ -предшественниках кроветворения.

CDw119 – рецептор гамма-интерферона, 1-й тип интегрального мембранного протеина на макрофагах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, эпителии, эндотелии; молекулярная масса 90 kDa.

CD120a – 1-й тип рецептора для ФНО на многих тканях, включая лейкоциты, 1-й тип интегрального мембранного протеина, член семейства ФРН/ФНО рецепторов; молекулярная масса 55 kDa.

CD120b – 2-й тип рецептора ФНО на всех лейкоцитах и многих тканях.

CDw121a – 1-й тип рецептора для интерлейкина-1 на Т-клетках, фибробластах, эндотелии; молекулярная масса 80 (R) kDa.

CDw121b – высокоаффинный 2-й тип рецептора для ИЛ-1 на Т-клетках, моноцитах, некоторых В-клетках; молекулярная масса 68 kDa.

CDw122 – цепь рецептора для ИЛ-2, при ассоциации с цепью (CD25) образует высокоаффинный ИЛ2-рецептор, член семейства цитокиновых рецепторов, имеется на активированных Т-клетках, моноцитах, ЕК; молекулярная масса 75 kDa.

CDw123 – а-цепь рецептора для ИЛ-3 на гемопоэтических клетках, нейтрофилах, моноцитах, базофилах, эозинофилах; молекулярная масса 70 kDa.

CDw124 – рецептор для ИЛ-4 на зрелых Т- и В-клетках, гемопоэтических предшественниках, эндотелии и фибробластах; молекулярная масса 140 kDa.

CD125 – а-цепь рецептора для ИЛ-5 на эозинофилах и базофилах, полный рецептор включает еще р-цепь, такую же как в рецепторе ГМ-К-СФ (CD116) и рецепторе ИЛ3 (CD123).

CD126 – рецептор для ИЛ-6 на активированных В-клетках, плазматических, выражен слабо на лейкоцитах, эпителии и фибробластах; молекулярная масса 80 kDa.

CDw127 – рецептор ИЛ-7 на предшественниках

2 ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В ПОГРАНИЧНЫХ ТКАНЯХ

Наибольшая вероятность вторжения антигенов в организм, несомненно, наблюдается в пограничных тканях, которые непосредственно контактируют с внешней средой. Прежде всего, это кожа, слизистая желудочно-кишечного тракта и эпителий дыхательных путей (рисунок 6).

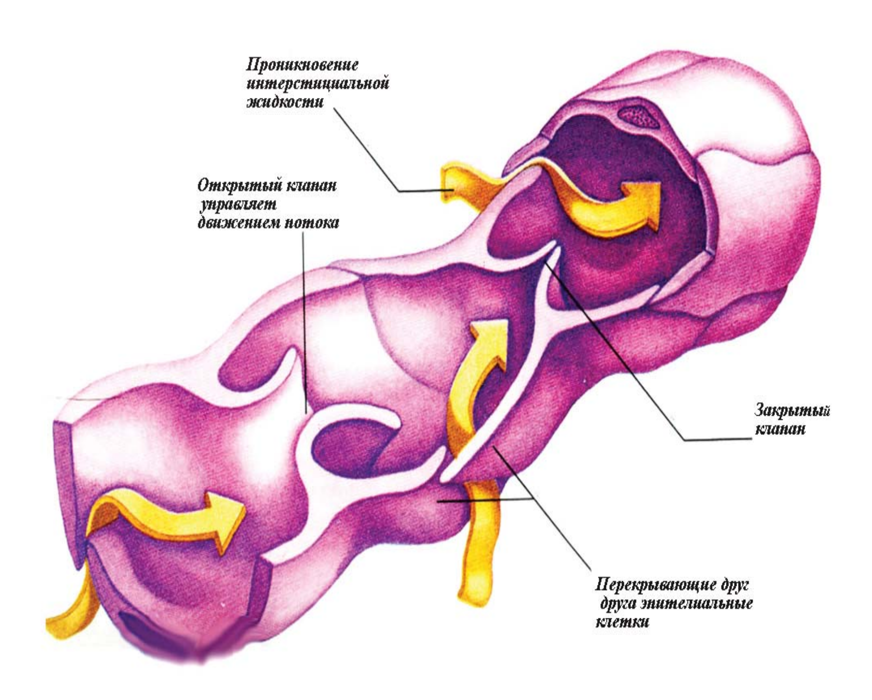


Рисунок 6 – Проникновение лейкоцитов через стенку сосудов

2.1 ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ КОЖИ

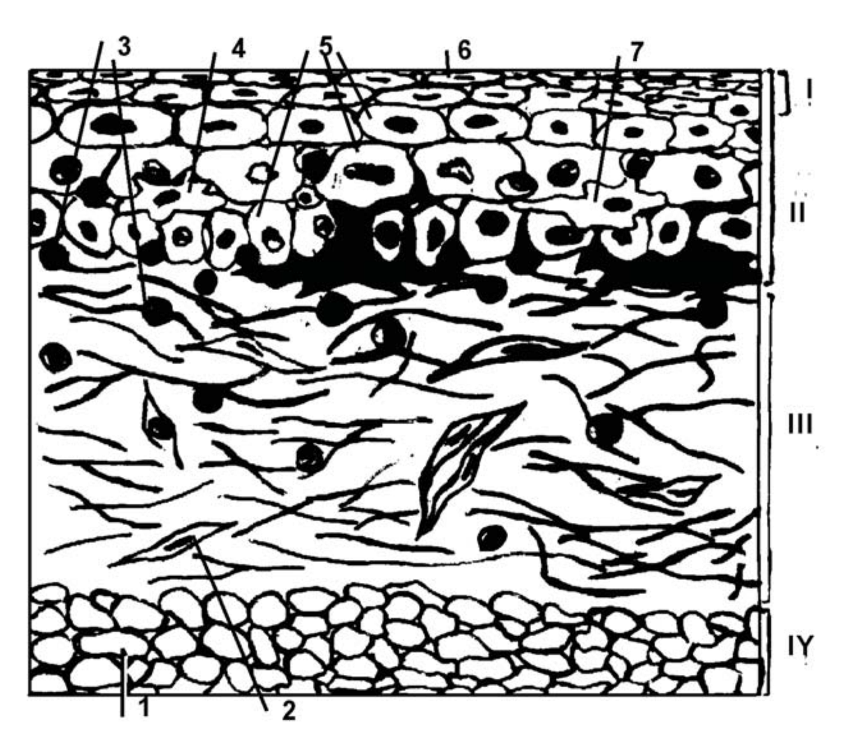
Кожа, являясь наружным покровом тела животных и человека, представляет собой сложный орган, выполняющий многообразные функции. Она состоит из эпидермиса, представляющего собой поверхностный сложный пласт эпителия, дермы – собственно кожи, образованной волокнистой соединительной тканью, и гиподермы – подкожно-жировой клетчатки (рисунок 7). У человека в зависимости от возраста, пола, роста и массы тела площадь поверхности кожи колеблется от 1.5 до 2 м^2. Масса кожи с гиподермой составляет 16-17% от общей массы тела, без гиподермы 4-6%.

Из наиболее важных функций, выполняемых кожей, можно выделить защитную, дыхательную, абсорбционную, выделительную и пигментообразующую.

Защитная функция является, пожалуй, наиболее многообразной. Прежде всего, это механическая защита от действия внешних факторов.

Эта функция обеспечивается плотным роговым слоем, который особенно выражен на подошвах и ладонях, высокой эластичностью и механической резистентностью волокнистых структур соединительной

ткани, что позволяет коже оказывать сопротивление механическим воздействиям – давлению, разрывам и ушибам.



I – роговой слой; II – эпидермис; III – дерма (рыхлая соединительная ткань); IY – подкожная жировая клетчатка; основные типы клеток: 1 – жировые клетки, 2 – фибробласты, 3 – лимфоциты, 4 – клетки Лангерганса, 5 – кератиноциты, 6 – меланоциты, 7 – клетки Гренстейна

Рисунок 7 – Послойное строение кожи

Кожа обеспечивает защиту организма от воздействия радиации. Роговой слой осуществляет практически полную задержку инфракрасных лучей и частично ультрафиолетовых. Последние, проникая в глубь эпидермиса, стимулируют выработку пигмента – меланина, поглощающего ультрафиолетовые лучи и защищающего клетки организма от их вредного воздействия. Именно этим объясняется наиболее темный цвет кожи у жителей жарких стран, где уровень инсоляции значительно выше, чем у людей, проживающих в умеренном климате. Защите от ультрафиолетовых лучей способствует также уроканиновая кислота, являющаяся продуктом превращения гистидина в эпидермисе.

Кератин рогового слоя участвует в защите от химических раздражителей, а прозрачный слой и самая глубокая часть рогового слоя, богатые холестерином, являются основным барьером для проникновения в кожу электролитов, неэлектролитов и воды. Благодаря потоотделению кожа участвует в нейтрализации кислот и щелочей.

Кожа обладает выраженными бактерицидными свойствами. На ее поверхности у человека, по данным разных авторов, присутствует от 115 тысяч до 32 миллионов микроорганизмов на 1 $см^2$. Считается, что неповрежденная кожа непроницаема для микроорганизмов.

В составе пота и секрета сальных желез из организма выводятся микроорганизмы и вредные химические вещества, попадающие извне. За счет лизоцима, низших жирных кислот, кислой реакции кератина, секрета потовых и сальных желез создается кислая мантия кожи, которая обладает бактерицидным действием.

Это создает механизм самостерилизации, благодаря которому, попадая на кожу, кишечная палочка, например, погибает через 15-30 минут.

Под влиянием переохлаждения, загрязнения, переутомления, низкой активности гормонов половых желез бактерицидные свойства кожи снижаются, а под влиянием тепла, субэритемальных доз ультрафиолетового облучения, массажа – повышаются.

В 80-х годах XX в. было установлено, что кожа снабжена эффективным аппаратом для местного иммунного реагирования, который тесно связан со всей системой иммунитета, при этом он проявляет высокую самостоятельность в выполнении каждой конкретной реакции.

Эпидермис – внешний слой кожи – выстлан эпителиальными клетками – кератиноцитами, которые, размножаясь, образуют несколько слоев (рисунок 7). По внешней поверхности кожи располагаются состарившиеся кератиноциты, образуя ее роговой слой (от лат. ceratos – «рог»). Молодые, делящиеся кератиноциты образуют глубокий слой эпидермиса. Здесь же расположены меланоциты, включающие в себя гранулы пигмента меланина, определяющие цвет кожи. В недрах слоев кератиноцитов встречаются дендритные клетки двух типов – Лангерганса и Гренстейна.

При вторжении в кожу антигена клетки Лангерганса и Гренстейна выполняют функцию макрофагов, перерабатывают антиген и представляют его лимфоцитам. При этом различие в функциях этих двух типов клеток состоит в том, что клетки Лангерганса представляют антиген Т-хелперам, а клетки Гренстейна – Т-супрессорам. Установлено, что клетки Гренстейна резистентны к ультрафиолетовому облучению, а клетки Лангергарса при его воздействии погибают. По-видимому, этим объясняется в определенных случаях угнетение иммунной реакции на антиген при ультрафиолетовом облучении кожи. Не исключено, что именно этими изменениями объясняется повышение на 25% возникновения рака кожи у людей при длительном и бесконтрольном загаре на солнце.

Имеются сведения, что в коже продолжается дифференцировка незрелых Т-лимфоцитов. Подобно эпителиальным клеткам тимуса, кератиноциты вырабатывают гормон тимопоэтин, необходимый для созревания Т-лимфоцитов и интерлейкина-1 (ИЛ-1), который стимулирует секреторные и пролиферативные свойства лимфоцитов. С помощью ИЛ-1 кератиноциты усиливают способность клеток Лангергарса к переработке антигенов.

Наряду с участием в иммунных реакциях кожа выполняет и другие очень важные для организма функции.

Дыхательная функция. В течение суток при температуре 30°С через кожу человека выделяется (за исключением кожи головы) 7-9 г углекислоты и поглощается 3-4 г кислорода, что составляет 2% от всего газообмена в организме. Кожное дыхание усиливается во время физической нагрузки, при пищеварении, увеличении барометрического давления, температуры и островоспалительных процессах.

Абсорбционная (всасывательная) функции кожи. Через эпидермис всасываются жирорастворимые вещества, а через сально-волосяные фолликулы и по выводным протокам потовых желез в период торможения потоотделения – водорастворимые вещества. Газообразные вещества (углекислота, кислород и др.) и некоторые вещества, растворяющие липиды и растворяющиеся в них (йод, эфир, хлороформ и др.), всасываются легко.

Выделительная функция представлена работой потовых и сальных желез. В среднем за сутки выделяется от 600 до 1300 мл пота. Секрет сальных желез на 2/3 состоит из воды и 1/3 из аналогов казеина, холестерола, некоторых солей, свободных жирных и неомыляемых кислот, продуктов обмена половых гормонов и др.

Пигментообразующая функция состоит в выработке пигмента меланина, железосодержащего кровяного пигмента гемосидерина и трихосидерина, в рыжих волосах – каротина.

2.2 ИММУННЫЕ СТРУКТУРЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Желудочно-кишечный тракт занимает важное место во взаимоотношениях организма с внешней средой (М.Р. Сапин, 1987). В отличие от кожи и дыхательной системы, которые контактируют в основном с газовыми средами, слизистая пищеварительной системы постоянно испытывает на себе воздействие самых разнообразных веществ, находящихся в твердом, жидком, полужидком и даже в газообразном состоянии. В процессах пищеварения и имеющих место процессах брожения и гниения зачастую образуются токсичные вещества и газы, которые действуют на слизистую оболочку соответствующих отделов желудочно-кишечного тракта.

Не случайно в процессе эволюции слизистая оболочка и лежащая под ней слизистая основа органов пищеварения имеют, наряду с хорошо разветвленной сетью лимфатических капилляров, также собственные лимфоидные образования в виде миндалин, одиночных лимфоидных узелков и лимфоидных бляшек (групповых лимфоидных узелков), являющихся органами иммуногенеза. Язычная миндалина, правая и левая небные находятся в начале желудочно-кишечного тракта, на границе

ротовой полости и глотки. Эти миндалины входят в состав лимфоидного кольца Пирогова-Вальдейера.

В слизистой оболочке и в подслизистой основе на протяжении всей пищеварительной трубки на близком расстоянии друг от друга залегают многочисленные лимфоидные узелки. Это своего рода сторожевые посты, расположенные в стенках всех органов желудочно-кишечного тракта (глотки, пищевода, желудка, толстой и тонкой кишки, желчного пузыря, желчных протоков) под эпителием и готовые осуществлять иммунную защиту в любой момент в случае антигенного воздействия на поверхность слизистой оболочки или в ее толще.

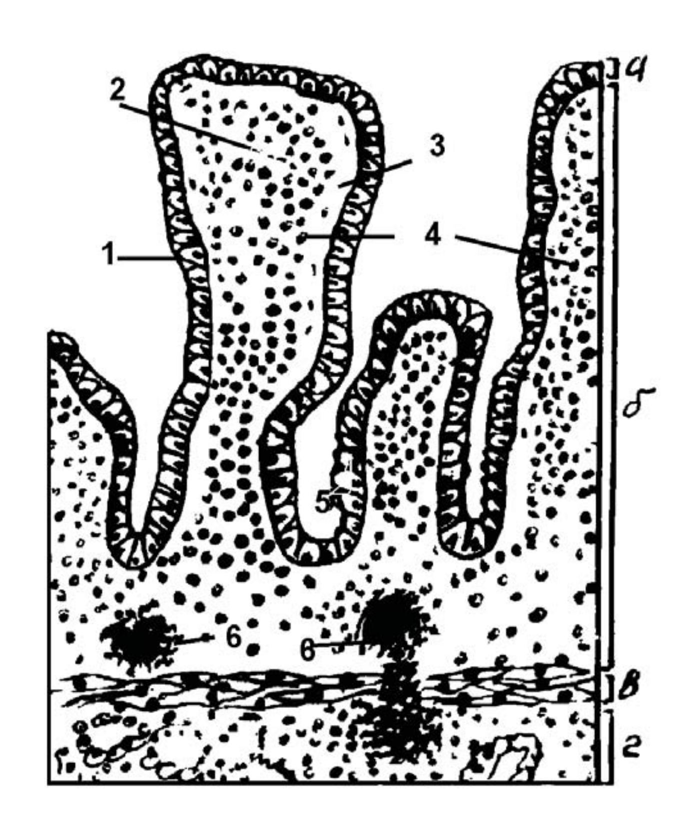
Наряду с лимфоидными органами в пищеварительной системе имеются дополнительные средства защиты. Прежде всего, это лизоцим, который в достаточных количествах выделяется слизистой оболочкой ротовой полости и желудка. Лизоцим (ацетилмуралидаза) – белок, состоящий из одной полипептидной цепи и функционирующий как муколитический фермент. Он отщепляет от мукопептидных комплексов бактериальной стенки N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовую кислоту, в результате чего стенки бактерий разрушаются, происходит ее лизис. Наиболее чувствительны к лизоциму микрококки, сарцины.

Следует отметить, что лизоцим содержится не только в слюне и желудочном соке, но и во многих тканях и жидкостях организма. В значительной концентрации он находится в макрофагах легких, секретах конъюнктивы, носа, слизи кишечника. Весьма примечательным является то, что лизоцим может взаимодействовать с Ig A и вызывать лизис резистентных к лизоциму бактерий. На вирусы лизоцим не действует.

Мощным барьером на пути проникновения вирусов в организм через желудочно-кишечный тракт является кислое содержимое желудка. Достаточно высокая концентрация соляной кислоты в желудочном соке (pH 0.8-1.7) вызывает гибель попадающих с пищей и водой микробов, чувствительных к кислоте (например, холерного вибриона).

Иммунную защиту в полости кишечника и на его слизистой и особенно в приклеточном слое (гликокаликсе) осуществляет IgA. Молекула IgA состоит из двух элементарных субъединиц, соединенных j-цепью.

Антитела этого изотипа в основном секретируются на поверхности слизистой оболочки кишечника. Незначительное количество IgA выделяется в кровь. Синтез и секреция IgA в тканевую жидкость осуществляют антителосекретирующие клетки. Однако секреция его через слизистые оболочки является функцией эпителиальных клеток (рисунок 8). Именно в этих клетках к IgA прикрепляется специальная полипептидная цепь – секреторный компонент – S, который увеличивает устойчивость sIgA к расщеплению протеазами.



а-г – послойное строение; 1-6 – основные типы клеток: а – цилиндрический эпителий, б – собственная пластинка слизистой (рыхлая соединительная ткань), в – мышечная пластинка, г – подслизистая основа; 1 – бокаловидный эпителий, 2 – ворсинка, 3 – базальная соединительнотканная пластинка, 4 – вал Т-лимфоцитов, 5 – либеркюнова крипта, 6 – лимфоидный фолликул (В-клетки)

Рисунок 8 – Схематическое изображение поперечного среза слизистой оболочки кишечника (по Р.В. Петрову и Р.И.Атауллаханову,1991)

Установлено, что sIgA обеспечивает защитную функцию, действуя непосредственно на бактерии, связывая их и препятствуя проникновению в глубь слизистой оболочки. Наряду с этим sIgA дезактивирует токсические продукты и создает условия к их последующему разрушению протеолитическими ферментами.

Следует также отметить, что в настоящее время обнаружены и описаны плазматические клетки в слизистой оболочке и в строме ворсинок кишки под эпителием, способные синтезировать и секретировать все известные классы иммуноглобулинов (G, A, M, D, E). В разных отделах желудочно-кишечного тракта содержится неодинаковое количество плазмоцитов, продуцирующих те или иные классы иммуноглобулинов. Однако преобладающими являются sIgA.

Таким образом, пищеварительный аппарат обеспечивает не только местную иммунную защиту в ответ на пероральное внедрение антигена, но и участвует в работе иммунной системы всего организма.

2.3 ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Дыхательная система так же, как и пищеварительная, находится в постоянном контакте с внешней средой. Однако, в отличие от пищеварительной, система дыхания в основном имеет дело с газовыми средами и со всеми теми веществами, которые в них могут находиться во взвешенном состоянии. Учитывая, что воздушно-капельным путем в организм может проникать значительное количество патогенных антигенов, респираторная система должна иметь хороший защитный барьер со своими особенностями иммунного реагирования.

Прежде всего, это фильтрационная защита от проникновения в организм взвешенных частичек включая бактерии и вирусы, которая обеспечивается мерцательным эпителием. Наличие в бронхах, трахее и верхних дыхательных путях мерцательного эпителия позволяет не только улавливать инородные частицы, но и с помощью координированных движений выталкивать их наружу. Причем с помощью таких рефлекторных защитных реакций, как кашель и чихание, скорость движения выдыхаемого воздуха достигает скорости ветра при урагане. Правда, это может иметь и свои отрицательные последствия, но уже для других людей, поскольку при кашле и чихании распространение патогенных вирусов может составлять 15 м.

В механической очистке воздуха активно участвует слизистая оболочка полости носа, трахеи и бронхов. Важным фактором, обеспечивающим улавливание инородных частиц, является слизь. За сутки в слизистой оболочке полости носа вырабатывается 100-500 мл секрета, в трахее и бронхах – 10-100 мл. При носовом дыхании инородные частицы размером до 30 мкм задерживаются волосяным фильтром преддверия полости носа, более мелкие частицы (10-25 мкм) оседают на слизистой оболочке носовой полости. Этому способствует турбулентное движение потока вдыхаемого воздуха.

Вместе со слизью инородные частицы перемещаются из передней части полости носа со скоростью 1-2 мм/час к выходу из него за счет упорядоченного движения ресничек мерцательного эпителия. Из задней части полости носа слизь с осевшей пылью и микробами перемещается со скоростью около 10 мм/мин по ходу движения вдыхаемого воздуха к глотке и оттуда за счет рефлекторно возникающих глотательных движений поступает в пищевод и желудок.

Отдельная клетка мерцательного эпителия имеет около 200 ресничек длиной 6 мкм и диаметром 0,2 мкм. Реснички совершают около 800-1000 колебательных координированных движений в минуту, и за счет разной скорости и направления движения ресничек в соседних полях (в одно поле входит от нескольких десяток до нескольких сотен клеток реснитчатого эпителия) обеспечивается спиралеобразный характер выведения секрета.

Усиление активности ресничек мерцательного эпителия вызывают простогландины E_1, E_2 и лейкотриен C_4, а снижение – вдыхание табачного дыма. Инородные частицы, попавшие в легкие с вдыхаемым воздухом, выводятся из организма за счет движения ресничек мерцательного эпителия за 1-24 часа.

Выработка и выделение секрета регулируется симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы. Стимулируют выделение секрета простагландин E_1 и гистамин. Известно, что бокаловидные клетки выраженно реагируют на механические воздействия. Важную роль в выделении секрета слизистой оболочкой дыхательных путей играет возбуждение ирритантных рецепторов блуждающего нерва. Установлено, что нервная система регулирует не только объем, но и вязко-эластические свойства секрета.

Следующий важный барьер – это наличие в дыхательной системе на пути следования воздуха органов лимфоидной системы – миндалины лимфоидного кольца (непарной глоточной и парной трубной), которые располагаются в стенках верхних отделов глотки (носоглотки). Мощная лимфатическая сеть, окутывающая органы дыхания, осуществляет как поверхностно, так и в толще эпителиальных тканей иммунный контроль за всем, что оказывается на поверхности дыхательных путей.

Инородные частицы размером менее 2 мкм (пыль, микроорганизмы, вирусы) могут попадать с вдыхаемым воздухом в полость альвеол, эпителий которых представлен дыхательными альвеолоцитами и альвеолярными секреторными клетками (альвеолоциты I и II типов). В альвеолярное пространство из стенок альвеол поступают крупные клетки округлой формы, так называемые альвеолярные фагоциты, относящиеся к макрофагам. Именно они захватывают и перерабатывают пылевые частицы, микроорганизмы и вирусы, а также компоненты легочного сурфактанта, клетки альвеолярного эпителия и продукты их распада. Альвеолярные макрофаги с помощью движения ресничек (в бронхах и трахее) продвигаются вверх и затем заглатываются или выделяются наружу. Небольшое количество альвеолярных макрофагов с поглощенными частицами мигрирует с альвеолярной поверхности в интерстициальную ткань и в дальнейшем перемещается в лимфу. Причем, в реакции фагоцитоза в дыхательных путях активно участвуют нейтрофилы.

Наряду с этим в альвеолах продуцируются и выделяются внутрь лизоцим и секреторные IgA, которые дополняют эффективное иммунное реагирование на действие различных чужеродных агентов.

Содержание sIgA в слизи проксимальных отделов бронхиального дерева в 10 раз выше, чем в сыворотке крови. Установлено, что sIgA в присутствии комплемента вызывает лизис бактерий совместно с Ig других классов.

3 ВИДЫ ИММУНИТЕТА

С позиций современной иммунологии не вызывает сомнений, что в основе иммунитета лежат клеточные и гуморальные механизмы единого процесса, направленного на сохранение качественного гомеостаза организма. Однако исторически на разных этапах изучения иммунной системы исследователи предлагали классифицировать проявление тех или иных защитных реакций в самостоятельные, как они полагали, виды иммунитета.

В зависимости от механизмов, формирующих невосприимчивость организма к патогенным агентам, различают два основных вида иммунитета – наследственный и приобретенный.

Наследственный иммунитет (или врожденный, видовой, естественный, конституциональный) присущ тому или иному виду, передается по наследству. В качестве примера может служить невосприимчивость животных к вирусу ветряной оспы человека, вирусам инфекционного и сывороточного гепатита. Люди не восприимчивы к таким вирусным инфекциям животных, как чума рогатого скота, собак. Существуют различные степени напряженности видового иммунитета: от абсолютной резистентности до относительной невосприимчивости животного к какому-либо микробу. В качестве примера приведем классический опыт Л. Пастера по заражению невосприимчивых к сибирской язве кур путем искусственного понижения температуры тела. У лягушек повышение температуры тела делает их восприимчивыми к столбняку.

Приобретенный иммунитет развивается в результате перенесенной инфекции или иммунизации и обладает строгой специфичностью.

Различают *активно приобретенный иммунитет,* который развивается в результате перенесенного заболевания или в результате латентной инфекции (*естественно активно приобретенный*), а также может быть получен путем вакцинации (*искусственно приобретенный).*

Пассивно приобретенный иммунитет возникает у плода вследствие того, что он получает антитела от матери через плаценту или путем введения в организм готовых иммуноглобулинов. В зависимости от исхода инфекционного процесса различают две формы приобретенного иммунитета: *стерильный* (сопровождается полным освобождением от инфекционного агента) и *нестерильный,* или инфекционный, впервые описанный Р. Кохом в 1891 г. Он обусловлен наличием в организме инфекционного агента.

Как уже указывалось, в основе всех этих видов защитных реакций лежат механизмы клеточного и гуморального иммунитета. И, хотя это делается в определенной мере условно, под КЛЕТОЧНЫМ ИММУНИТЕТОМ понимают иммунную активность самих клеток иммунной системы, а под ГУМОРАЛЬНЫМ – активность продуктов некоторых из этих клеток.

3.1 КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

И.И. Мечников развивал свою клеточную фагоцитарную теорию иммунитета, встречая активное сопротивление большинства европейских ученых, особенно приверженцев теории гуморального иммунитета. До 80-х годов XX века клеточная и гуморальная теории иммунитета развивались обособленно, и лишь в последние 10-15 лет произошел существенный прорыв в ломке старых стереотипов, особенно в связи с внедрением в науку концепции системного подхода, в основе которого лежит рассмотрение всей большой функционирующей системы как одного взаимосвязанного целого, которое принципиально отличается от простой суммы его отдельных компонентов.

Значительное число иммунологов стали рассматривать систему защиты организма как единое неразрывное целое, включающее не только лимфоциты, вносящие в эту систему специфичность, но и лейкоциты других типов, приносящие туда свою способность к фагоцитозу и продукции многих биологически активных веществ. Стало ясно, что среди лимфоцитов отдельные популяции функционируют как неспецифические элементы (естественные киллеры), в то время как функционирование моноцитов и гранулоцитов под влиянием антител, приобретает характер специфичности.

3.2 ФАГОЦИТОЗ

В акте фагоцитоза можно выделить ряд последовательных стадий. Начальной стадии фагоцитоза предшествует опсонизация (термин, предложенный Райтом, означает «делать съедобным») чужеродной клетки – объекта фагоцитоза. К антигенам поверхности этой клетки присоединяются антитела, которые постоянно присутствуют в организме. Образовавшийся на антигене комплекс антиген-антитело стимулирует активацию и присоединение к нему компонента (специфические белки плазмы крови, которые при активации превращаются в ферменты). Получившийся в результате комплекс антиген-антитело – компонент становится инициатором остальных стадий фагоцитоза.

Следующий этап – это сближение фагоцитирующей клетки и объекта фагоцитоза. Направленное движение (этот процесс получил название «хемотаксис») стимулируется многими веществами, ведущими среди которых являются антитела к этому антигену. Подойдя к чужеродной клетке, нейтрофил прилипает к ней (явление адгезии). Этот процесс также регулируется комплексом веществ и различных взаимодействий, но направляется все теми же антителами.

Здесь уместно напомнить, что главная функция нейтрофила – фагоцитоз. Причем, функцию свою нейтрофил в течение жизни осуществляет, как правило, однократно. Захватив, убив и переварив антиген

(микроб или чужеродную клетку), он гибнет. Именно поэтому нейтрофилов так много в крови (у человека 50-70% от общего количества лейкоцитов). Установлено, что нейтрофилы, как, впрочем, и все остальные гранулоциты, не успевают специфически различать антиген. Однако, благодаря наличию на их поверхности рецепторов к иммуноглобулинам, они, присоединяя всегда имеющиеся в организме антитела, обретают специфичность в своей работе. Нейтрофил с имеющимися на поверхности антителами, соединившись с антигеном, вызывает резкую активацию фагоцитоза.

Следующий этап фагоцитоза можно назвать собственно фагоцитозом, когда происходит захват нейтрофилом чужеродной клетки или частицы. При этом образованные плазматические мембранные складки захватывают и обволакивают объект фагоцитоза, образуют вокруг него вакуоль, которая получила название фагосомы. Она отрывается от поверхности мембраны и смещается в глубь клетки. Под влиянием многочисленных ферментов захваченная клетка переваривается и гибнет.

Было установлено, что биологически активные вещества (ферменты, перекиси и др.) способны убивать чужеродную клетку не только внутри фагоцита, но и выходя из него наружу. Тогда эти биологически активные вещества убивают и рядом лежащую клетку – это также очень важная функция нейтрофилов.

Несколько иная роль в фагоцитозе принадлежит базофилам. Этот тип гранулоцитов по функциям близок к тучным клеткам, которые населяют ткани. Пожалуй, это самая немногочисленная популяция лейкоцитов. В норме у здоровых людей их количество не превышает 1%. Отличительной особенностью базофилов является наличие в их цитоплазме гранул, содержащих набор биологически активных веществ: гепарина, брадикинина, гистамина, серотонина и др. Базофилы выделяют эти вещества в окружающую среду, в результате чего увеличивается проницаемость сосудов, возникает спазм и паралич гладких мышц сосудов, изменяется ионный баланс и, как следствие, развивается отек ткани.

Выделение биологически активных веществ из базофила происходит вследствие активации этой клетки целым комплексом соединений при ведущей роли антител, преимущественно IgE. Именно бивалентные антитела против IgE вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов, предварительно сенсибилизированных (обработанных) IgE.

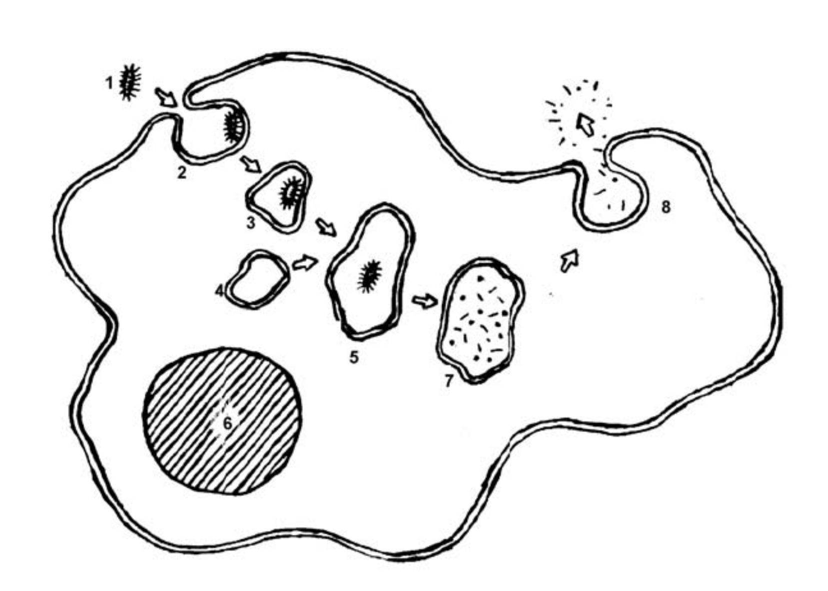
Следует отметить, что базофилы, кстати как и эозинофилы, способны к фагоцитозу, хотя в этом они сильно уступают нейтрофилам.

Эозинофилы относятся к гранулоцитам, их содержание среди лейкоцитов составляет у здорового человека 1-4%. По выполняемой функции эти клетки являются антагонистами базофилов. Гранулы эозинофилов содержат ферменты, нейтрализующие вещества, определяющие образование фибриновых сгустков, которые обусловливают ограниче-

ние очага воспаления. Выброс эозинофилами гранул происходит в результате активации этих клеток, подобно этому процессу у базофилов, при воздействии комплекса биологически активных веществ под контролем IgE, в присутствии антигена.

Наряду с этим привлеченные в очаг поражения продуктами распада клеток и молекул (для эозинофилов известны пептиды хемотаксиса), а также факторами макрофагов и эндотелиальных клеток эозинофилы выполняют функцию киллеров. Они участвуют в иммунной защите преимущественно против простейших и гельминтов. Эозинофилы получают помощь и от Т-лимфоцитов в виде ИЛ-5, который способствует накоплению в их цитоплазме гранул со смертоносным содержимым.

Важным типом лейкоцитов, активно участвующих в фагоцитозе, являются МОНОЦИТЫ, которые относятся к агранулоцитам. Их содержание у здорового человека колеблется от 4 до 8% от общего количества лейкоцитов. Как уже отмечалось ранее, макрофаги в большей степени, чем нейтрофилы, способны к убийству чужеродных клеток в окружающем его пространстве – обычно лишь после этого они захватывает их и переваривает (рисунок 9).



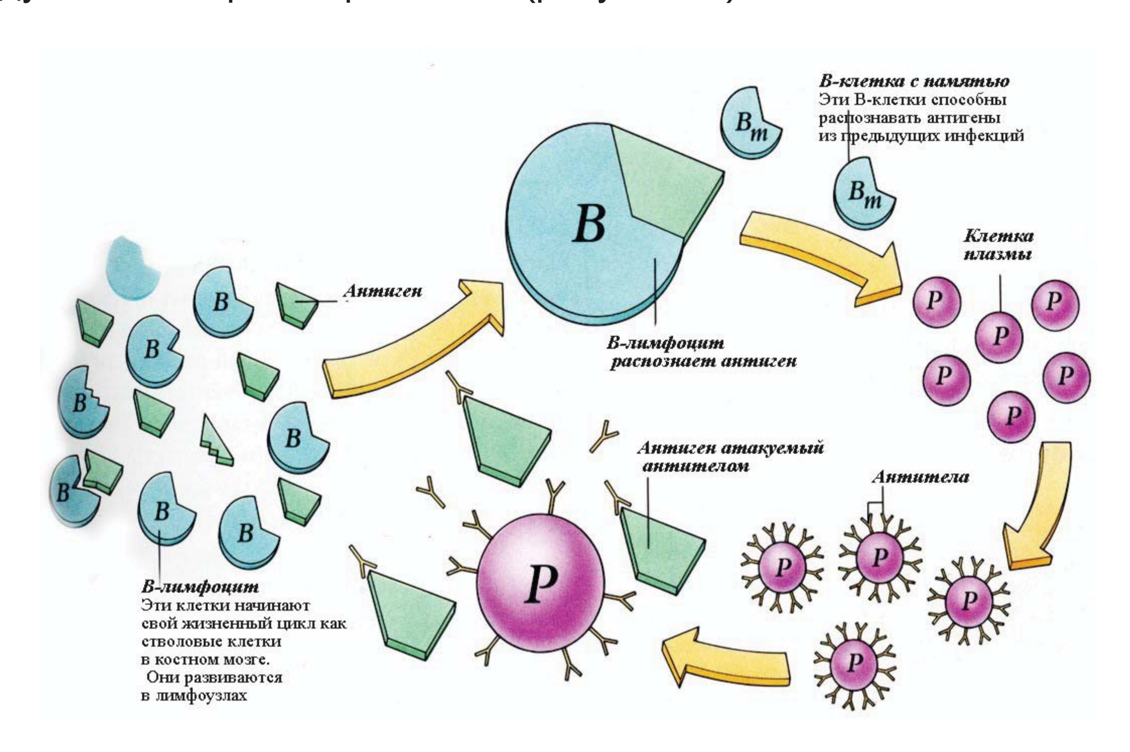
1 – микробная частица, 2 – начальная стадия фагоцитоза, 3 – фагосома, 4 – лизосома, 5 – фаголизосома, 6 – ядро, 7 – переваривание микробной частицы, 8 – экзоцитоз непереваренных ферментов
Рисунок 9 – Последовательные стадии фагоцитоза

Однако не весь захваченный чужеродный материал полностью уничтожается макрофагами. Часть его материала представляет собой наиболее иммуногенный, то есть способный к запуску активных иммунных реакций, антиген. Комплекс антиген-макрофаг передается лимфоциту для осуществления им специфического иммунного ответа.

Наконец макрофаги активно синтезируют многие десятки биологически активных веществ-ферментов, медиаторов и др., которые регулируют иммунные реакции, командуют образованием и функционированием лейкоцитов других типов в процессе идущего иммунного ответа, находясь даже в относительно спокойном состоянии.

3.2.1 ЭТАПЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Каков же ход событий в месте появления чужеродного агента? Именно в месте вторжения антигена развивается очаг воспаления. Можно выделить три этапа воспалительного процесса: эксудативный, продуктивный и регенеративный (рисунок 10).



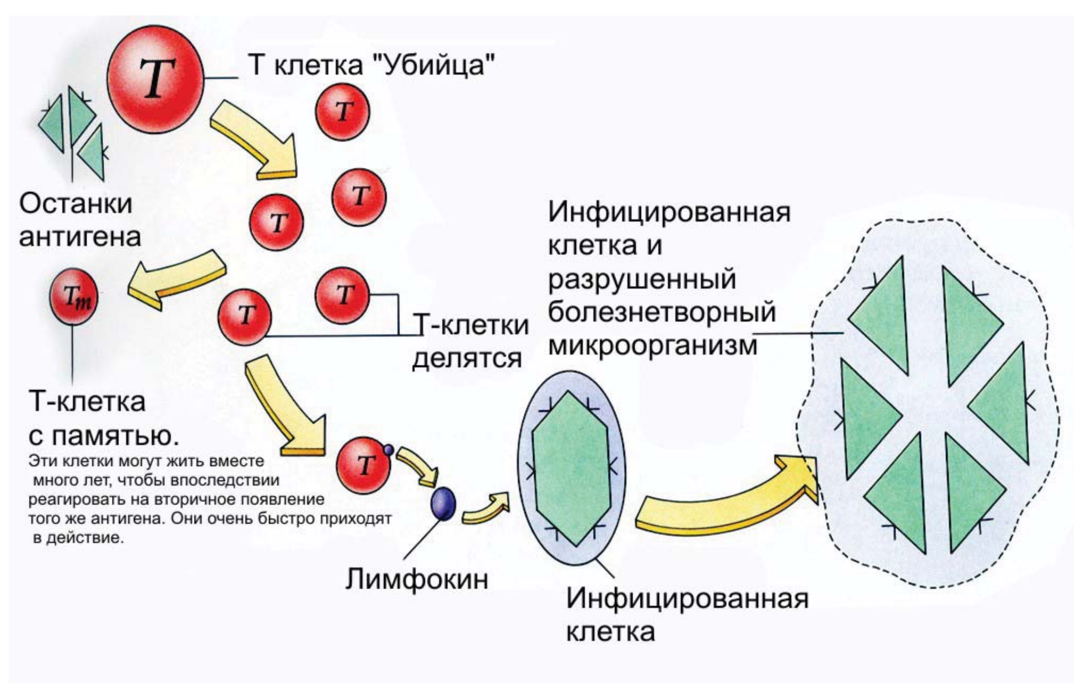


Рисунок 10 – Клеточная защита

1 ЭКСУДАТИВНЫЙ, ИЛИ ЖИДКОСТНЫЙ, ЭТАП ВОСПАЛЕНИЯ

Начальная фаза этого этапа связана с уже имеющимися там лимфоцитами и тучными клетками с молекулами «нормальных антител», относящихся преимущественно к IgE. Возникает дегрануляция тучных клеток с выбросом гистамина, серотонина, брадикинина, гепарина и других биологически активных веществ, которые вызывают расширение капилляров и увеличение проницаемости их для белков плазмы крови – альбуминов, фибриногена, иммуноглобулинов и др. Возрастающий в этом месте кровоток приносит сюда дополнительные «нормальные антитела» – белки системы комплемента и лейкоциты, которые концентрируются у стенок сосудов и переходят из них в ткань (явление хемотаксиса). В основном это нейтрофилы, хотя и остальные типы лейкоцитов также поступают в ткань. Оказавшиеся здесь базофилы, дегранулируясь, усиливают процессы, начатые тучными клетками. Разное увеличение концентрации выброшенных ими биологически активных веществ приводит к столь сильному расширению сосудов, что вскоре ток жидкости в них прекращается – возникает стаз (остановка кровотока).

Параллельно наблюдается и расширение лимфатических сосудов, идущих к региональной лимфоидной ткани. Первые партии разрушенных фагоцитами чужеродных клеток устремляются в ближайший к месту внедрения лимфоузел. Однако достаточно быстро, наряду со стазом в кровеносных сосудах, возникает стаз в лимфатических сосудах. При нормальном развитии процесса живые чужеродные клетки (по крайней мере, в значительных количествах) в лимфоузел не проникают. Если же такой прорыв произошел, то процесс воспаления переходит на этот лимфоузел. В этом случае возникает заболевание, называемое ЛИМФОАДЕНИТОМ. Протекает это заболевание со следующими симптомами: покраснением, температурой, болью.

Практически с самого начала эксудативной реакции в очаг воспаления проходят эозинофилы. Они нейтрализуют активность веществ, выделяемых базофилами и тучными клетками, и этим ограничивают очаг воспаления. Особое место в этом процессе отводится ферментам эозинофилов, которые активируют образование фибриновых сгустков. Скопление в очаге воспаления нейтрофилов и их массовая гибель после завершения акта фагоцитоза приводит к концентрации в данном месте ферментов, которые расплавляют окружающие ткани. Наличие фибрина дает начало образованию гноя. В дальнейшем к очагу воспаления устремляются новые массы нейтрофилов, что ведет к увеличению количества гноя и расплавлению окружающих тканей.

2 ПРОДУКТИВНЫЙ ЭТАП ВОСПАЛЕНИЯ

В это время в очаге воспаления начинает возрастать число макрофагов. Они уничтожают оболочки клеток разрушенных тканей и остатки необезвреженных чужеродных клеток. Параллельно с макрофагами чу-

жеродное активно уничтожают новообразованные Т-киллеры. Наряду с этим усиливаются пролиферационные процессы: идет образование стромы ткани. При этом, если гною не удалось прорваться наружу, он капсулируется. В определенных случаях на периферии воспалительного очага образуются островки лимфоидной ткани – гранулемы.

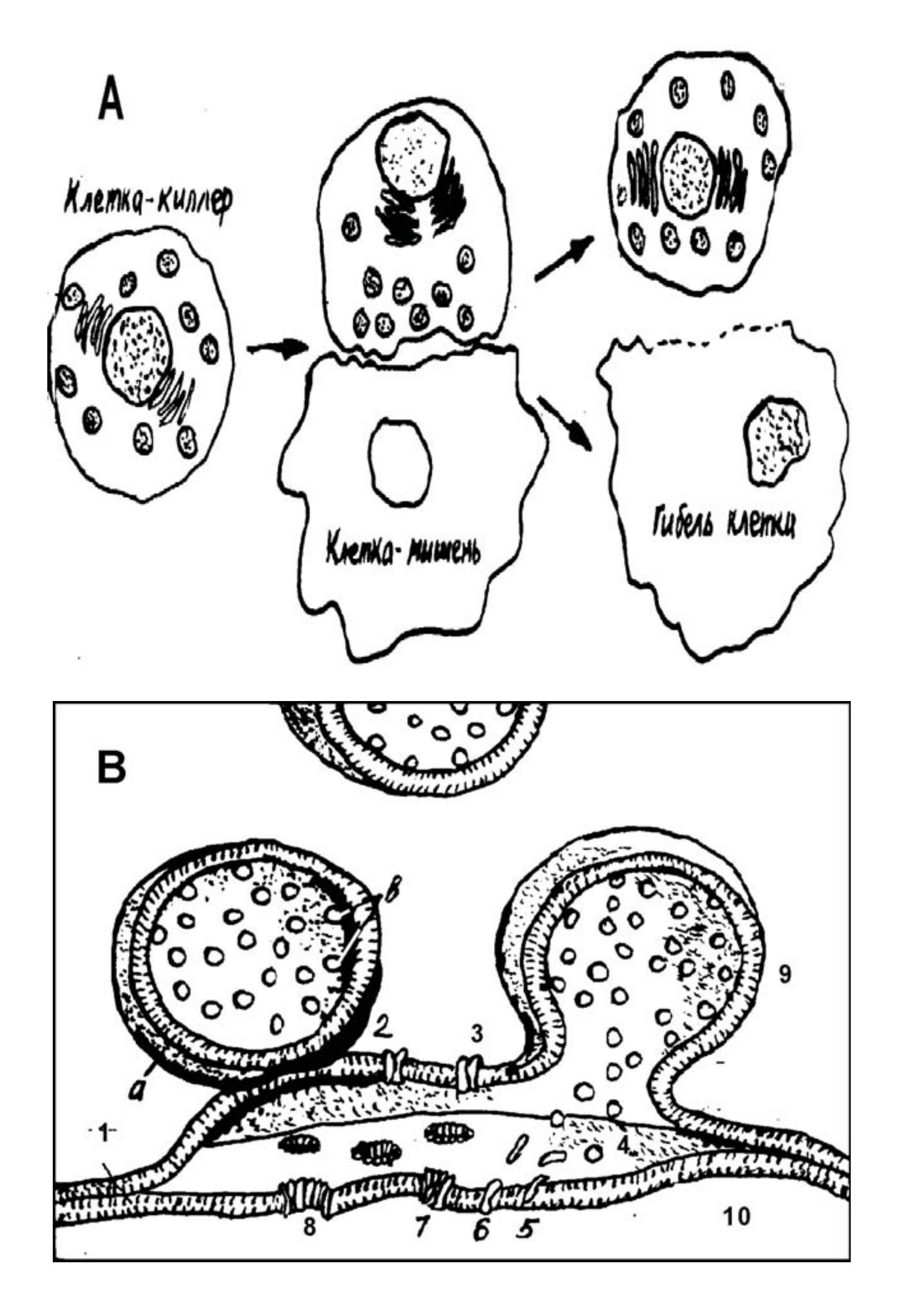
3 РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ЭТАП

Этот этап характеризуется окончанием воспалительной реакции и началом регенерации. Макрофаги и лимфоциты завершают уничтожение дефектных участков ткани. Одновременно идет интенсивное новообразование ткани. Зачастую оно бывает неполным, и в этом случае образуется рубец. При завершении процесса практически все лейкоциты из данного участка исчезают.

Предложенная упрощенная схема воспаления в каждом отдельном случае, у каждого конкретного человека может иметь свои особенности и специфику. В случае быстрого уничтожения чужеродного, при благоприятных условиях процесс воспаления может остановиться на начальных стадиях. При этом гнойник может не образоваться, если процесс воспаления идет не столь быстро и не отмечается расплавления тканей. В других случаях воспалительный процесс может быть потушен, но не до конца, и тогда он переходит в хроническое течение.

На картину течения воспалительного процесса влияет много факторов. Интенсивность начала воспалительного процесса зависит от количества внедрившихся микробов и от числа специфичных к ним лимфоцитов и антител, имеющихся в организме к моменту внедрения. При повторном внедрении антигена иммунный ответ будет более энергичным, чем при первичном внедрении этого же антигена, поскольку к этому времени клон специфических лимфоцитов увеличится за счет образовавшихся клеток памяти. Характер и особенности течения воспалительного процесса зависят от специфики опухолевой клетки, микроба, вируса. В зависимости от этого одни этапы воспаления сужаются, другие существенно усиливаются.

Если, например, микроб не уничтожен нейтрофилами совместно с антигенами и комплементом, то усиливается роль макрофагов Т-киллеров, соответственно возрастает их концентрация в очаге воспаления (рисунок 11).



А – стадии киллинга; В – этапы процесса выброса (1-8) перфорина (в) из гранул (а) в синапс: 1 – поверхность клетки-мишени; 2 – клеточная мембрана; 3 – выход молекул перфорина (4); 5 – связывание их с мембраной клетки-мишени и встраивание (6); 7 – полимеризация молекул и формирование поры (8)

Рисунок 11 – Механизм поражения клетки-мишени клеткой киллером (по Дж.Дин-Е. Юн и Ж.А. Кон,1988)

4 ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Иммунная система осуществляет постоянный надзор за антигенным составом клеток и жидких сред организма. Основная задача, которую она решает, – это способность различать «чужое» и «свое» (рисунок 12). Именно этой способностью наделены лимфоидные клетки, основные участники гуморального иммунитета. На их поверхности имеются специфические рецепторы, которые связываются с чужими антигенами. Известно, что на каждой клетке имеется много одинаковых рецепторов, которые могут связаться только с одним единственным антигеном.



Рисунок 12 – Реализация механизмов гуморального иммунитета

Причем, имеется специфическое распределение обязанностей между популяциями Т- и В-лимфоцитов. Рецепторы В-лимфоцитов обладают специфичностью к любым чужим антигенам, а рецепторы Т-лимфоцитов специализируются на узнавании «своих» белков индивидуальности, измененных чужими антигенами.

Белки индивидуальности – особый тип молекул, имеющихся на поверхности каждой клетки. Они, как отпечатки пальцев, обладают неповторимым, уникальным для каждого индивида рисунком антигенности. Способность Т-лимфоцитов узнавать свои измененные белки индивидуальности позволяет обнаруживать свои клетки, в которые внедрился вирус, а также выявлять клетки, которые приобрели способность к неограниченному росту (злокачественные опухоли).

4.1 ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И РЕЦЕПТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В качестве рецепторных молекул для антигенов на поверхности В-лимфоцитов выступают иммуноглобулины. После выработки клетками лимфоидной ткани они циркулируют в сыворотке крови и функционируют в организме в качестве антител.

Определение уровня иммуноглобулинов является очень важным при диагностике и клиническом мониторинге иммунодефицитов, моноклональных гамматий, аутоиммунных заболеваний и других патологических состояний. Краткая характеристика основных классов иммуноглобулинов и их концентрация в сыворотке здоровых людей приведена в таблице 1.

IgG особенно активен против грамотрицательных бактерий, токсинов и вирусов. С помощью IgG-антител микробы и чужеродные клетки агглютинируются и лизируются.

Так как через плаценту переносится только IgG, новорожденные имеют только материнский IgG. Нижняя его концентрация 400 mg/dl наблюдается к четырем месяцам жизни. Далее уровень IgG повышается, достигая уровня взрослых к восьми годам жизни.

IgG распределен внутри- и вневаскуально. Период его полужизни 23 дня, IgA – 6 дней, IgM – 5 дней. IgG состоит их четырех подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Наибольшим по количеству является IgG1, наименьшим – IgG4. Способностью связывать комплемент обладают IgG1 и IgG3, IgG4 практически не связывает комплемент.

IgG1 и IgG3 (но не IgG2 или IgG4) взаимодействуют с Fc-рецептором моноцитов. IgA распознает вирусы и бактериальные токсины, может активировать систему комплемента. В секретах слизистых оболочек IgA находится в димерной форме. Секреторный IgA (sIgA) имеет два вида Н-цепи (1 и 2). Он выявляется в слюне, выделениях трахеоброхиального, урогенетального, пищеварительного трактов, молозиве, грудном молоке. sIgA сильно защищен от протеолиза секреторным компонен-

том. Последний синтезируется эпителиальными клетками и соединяется с IgA, который вырабатывается местно лимфоцитами подслизистой оболочки. Концентрация IgA у детей первых лет жизни очень низка, и только к 10-14 годам она приближается к уровню взрослых.

IgM с эволюционной точки зрения является старейшим. Он образуется на ранних этапах иммунного ответа и совместно с комплементом лизирует бактерии и другие чужеродные клетки. При первичном контакте с антигеном (АГ) синтезируются сначала IgM-, затем IgG-антитела. При повторном выделении того же антигена IgG-антитела синтезируются быстрее и в большем количестве, чем IgM, который в сыворотке находится в виде пентамера, и он имеет наибольшую молекулярную массу. Подобно полимерному IgA, IgM имеет j-цепь, которая служит для объединения субъединиц.

IgE относится к минорным компонентам сывороточных Ig. После секреции В-клетками IgE присоединяется к тучным клеткам и базофилам с помощью Fc-фермента. При взаимодействии IgE с антигеном происходит освобождение вазоактивных аминов из этих клеток, т.е. IgE является главным иммуноглобулином, участвующим в аллергических реакциях. Синтез IgE стимулируется при гельминтозных инфекциях. Полагают, что IgE-антитела участвуют в борьбе против паразитных инфекций.

IgD, так же как и IgE, относится к минорным иммуноглобулинам. Считается, что IgD является только рецепторным иммуноглобулином В-лимфоцитов, а сывороточный IgD – результатом сбрасывания рецепторного IgD с В-клетки при её активации. В настоящее время имеются данные, что IgD может местно синтезироваться в подслизистых оболочках слюнной железы и т.д. Иными словами так же, как sIgA, этот класс иммуноглобулинов выполняет определенную роль по защите слизистых оболочек от инфекционных агентов.

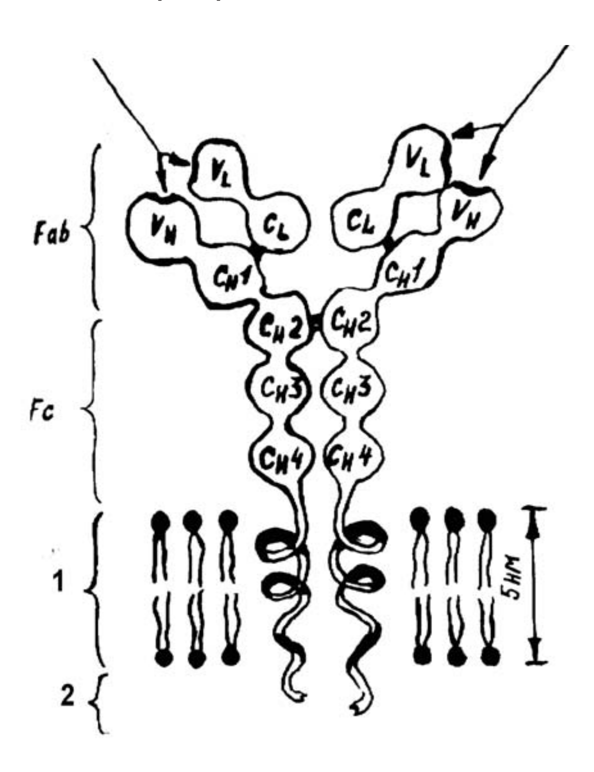
Основная часть иммуноглобулинов относится к гамма-глобулиновой фракции сыворотки. Их называют гамма-глобулинами потому, что они мигрируют к аноду в электрическом поле при pH 8.6 медленнее других глобулинов, относящихся к альфа- и бета-глобулинам.

Таблица 1 – Уровни иммуноглобулинов в сыворотке взрослых людей (по Lorenz, 1991)

Параметры	IgG		IgA		IgM	
Единицы измерения	mg/dl	jU/ml	mg/ml	JU/dl	mg/dl	jU/ml
Средние значения	1250	144	210	125	145	167
Границы колебаний	800-1800	92-207	90-450	54-268	60-250	69-287

Каждая молекула рецепторного Ig состоит из двух пар полипептид-

ных цепей: пары длинных (или их называют тяжелыми) Н-цепи и пары простых (легких) L-цепей (рисунок 13). В состав Н-цепи входит около 400-600 аминокислотных остатков, в состав L-цепей около 215 аминокислотных остатков. L- и Н-цепи соединены в общую молекулу ковалентными дисульфидными связями и к каждой Н-цепи с помощью одной дисульфидной связи прикреплено по одной L-цепи (рисунок 13).

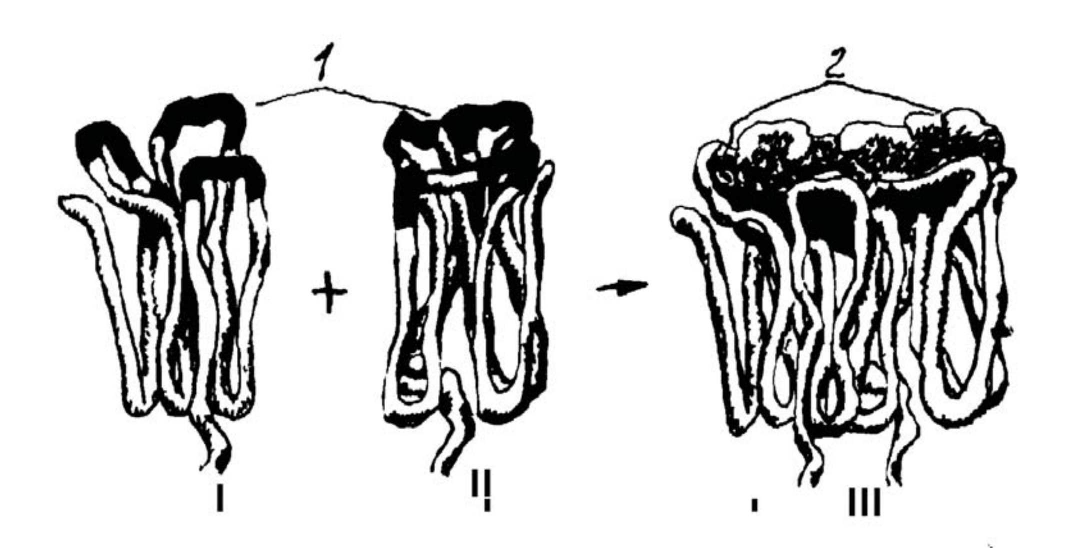


Fab – фрагмент, связывающий антиген; Fc – константный фрагмент, образующий кристаллы; стрелками указаны участки связывания антигена;
C_L и C_H – константные области легкой и тяжелой цепей;
V_L и V_H – вариабельные области легкой и т желой цепей;
1 – внутримембранный домен, 2 – цитоплазматический фрагмент
Рисунок 13 – Доменная организация Ig-рецептора (по H. Metzger,1984)

Иммуноглобулины – глобулярные белки, имеющие доменную организацию. Каждая полипептидная цепь, находясь в растворе, обладает специфической пространственной «упаковкой», в которой более компактные кубики (домены) чередуются с расплетенными участками. Н-цепи образуют пять доменов, L-цепи – два. Структура каждого домена стабилизируется внутренней дисульфидной связью. Антигенузнающий центр молекулы Ig представлен небольшой полостью, образованной между L- и Н-цепями. Полость выстлана несколькими аминокислотными участками Н-цепей. Установлено, что каждая молекула Ig имеет две таких полости, иначе говоря – два антигенсвязывающих участка (рисунок 14).

Молекулы антител, специфичные к разным антигенам, обладают сходной общей структурой, но имеют различия в строении антигенузнающей полости. Это обусловлено достаточным постоянством после-

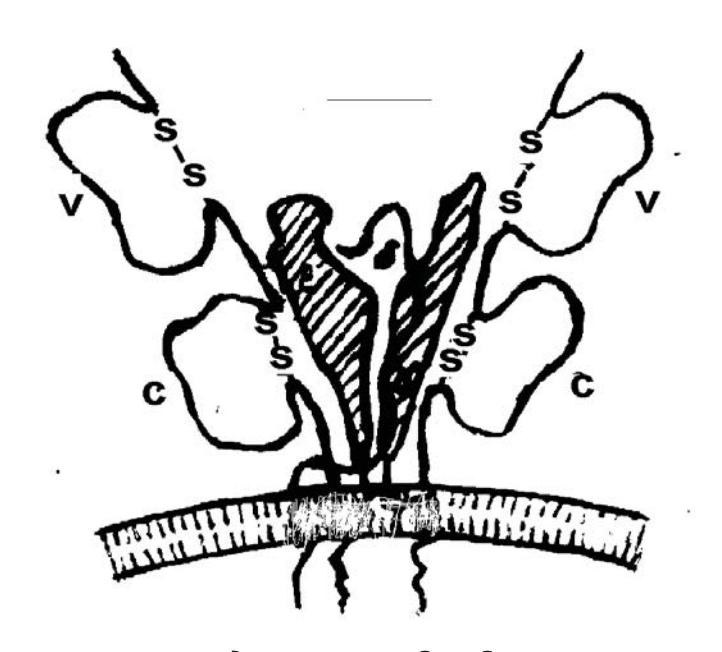
довательности аминокислот в Н- и L-цепях разных антител. И только небольшие фрагменты этой цепи подвержены сильным вариациям.



I – V-домен легкой цепи, II – V-домен тяжелой цепи; V – домен Fab-фрагмента иммуноглобулина; 1 – гипервариабельные участки, 2 – антигенсвязывающий участок (полость)

Рисунок 14 – Образование антигенсвязывающей полостипри ассоциации V_H- и V_L-доменов иммуноглобулина

Изменчивость характерна в основном для N-концевых доменов обеих цепей. Эти домены получили название вариабельных (V-домены), в то время как остальные домены цепей называются константными (С-доменами) (рисунок 15).



a, b, g, d, e – полипептидные цепи, С и С – константные домены, V и V – вариабельные домены

Рисунок 15 – Антигенузнающий рецептор Т-лимфоцита в клеточной мембране

На поверхности одной В-клетки расположено около 10 молекул Ig, идентичных по антигенной специфичности. Во всей популяции лимфоцитов существует около 1 миллиона клонов В-клеток. При этом каждый клон специфичен к одному конкретному антигену. Однако благодаря одной антигенной специфичности рецепторы одиночной В-клетки зачастую бывают представлены двумя разными изотипами. Установлено, что зрелые В-клетки до активации антигеном имеют рецепторы IgM- и IgD изотопов. После активации, теряя IgD, клетка приобретает IgG-рецепторы и становится (IgM + IgG). Замечено, что значительная часть активированных В-клеток теряет IgM и сохраняет только IgG-рецепторы.

Размеры полости, с помощью которой Ig взаимодействуют с антигеном, определяют размеры узнаваемого участка на чужеродном материале. Эти участки называются антигенными детерминантами. Они, как и узнающая полость, имеют размеры в среднем 3 х 1.5 х 0.7 нм.

Взаимодействуя с молекулой антигена, являющегося биополимером, антитело связывается лишь с его фрагментом, антигенной детерминантой. Так, например, на молекуле полисахаридного антигена детерминанта, которую узнает рецептор В-клетки, соответствует 5-6 остаткам моносахаридов. Аналогичным образом на молекуле глобулярных белков-антигенов В-клетки узнают детерминанты размером в несколько (4-6) аминокислотных остатков.

Следовательно, полость антигена взаимодействует с выпуклостью молекулы антигена, как замок и ключ. При этом чем выраженнее пространственное соответствие (комплементарность) активного центра Ig и антигенной детерминанты, тем прочнее связывание антитела с антигеном.

Несколько иначе функционирует рецепция антигенов Т-лимфоцитами. Известно, что Т-лимфоциты в чистом виде не могут узнавать подавляющее большинство антигенов. Это особенно характерно для Т-киллеров и Т-хелперов. Антигенузнающий рецептор этих клеток ориентирован на узнавание уникального сочетания комплекса данного антигена с молекулами на поверхности своих клеток. Было установлено, что антигенузнающими рецепторами Т-клеток являются белковые молекулы, отличающиеся от Ig. Они состоят из двух полипептидных цепей – альфа и бетта. С ними нековалентно связано еще три полипептида, с молекулярной массой каждая около 20 кДа. Причем, одна из трех цепей пронизывает клеточную мембрану, оставляя с внешней стороны клетки фрагмент протяженностью около 80 аминокислотных остатков, а внутри – около 40 аминокислотных остатков.

Чтобы понять механизм распознавания антигена, будет уместным напомнить о главном комплексе гистосовместимости. Еще в 50-х годах удалось выявить комплекс генов, с которыми связана реакция отторжения пересаживаемой ткани. Именно молекулы главного комплекса

гистосовместимости тканей экспрессируются на клеточной мембране. Лимфоциты, узнав чужие молекулы главного компонента гистосовместимости на клеточной поверхности генетически не идентичных клеток, пролиферируют и выделяют факторы роста и дифференцировки (Т-В-хелперы, Т-Т-хелперы) или превращаются в убийц (Т-киллеров).

Таким образом, Т-клеточный рецептор, в отличие от В-клеточного рецептора, ориентирован на узнавание главного комплекса гистосовместимости. Причем рецепторы Т-киллеров специализируются на узнавании белков главного комплекса гистосовместимости-1, а рецепторы Т-хелперов – на узнавании белков главного комплекса гистосовместимости-2.

Следует также подчеркнуть, что для осуществления дифференцировки и пролиферации эффекторных клеток лимфоцита необходимы дополнительные сигналы, в качестве которых выступают белки, секретируемые соседними клетками (лимфоцитами, макрофагами и другими). И, прежде всего, это белки-интерлейкины, о которых было уже рассказано в разделе 1.5.

5 ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Если рассматривать функционирование иммунной системы с позиции онтогенеза, то можно выделить три этапа: иммунология эмбриогенеза, иммунология постнатального (послеродового) периода, иммунология стареющего организма. Такое деление в определенной мере условно, однако оно помогает понять механизм функционирования иммунной системы в процессе ее становления, оптимального функционирования и в период увядания.

5.1 ИММУНОЛОГИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА

К настоящему времени накоплен значительный фактический материал об антигенных свойствах тканей зародыша человека и животных, о динамике формирования антигенной структуры развивающихся органов и систем, о процессах развития в эмбриогенезе способности отвечать на антигенное раздражение специфическими клеточными или гуморальными реакциями.

В раннем эмбриональном периоде начинается формирование изоантигенов известных генетических систем групп крови человека. На 5-6 неделе эмбрионального развития в эритроцитах обнаруживаются изоантигены А и В систем АВО. После рождения активность этих антигенов постепенно увеличивается, достигая максимума к 5-10 годам. Антигены М и N системы MNSs обнаруживаются в эритроцитах 7-недельных эмбрионов.

Как и у взрослых особей, у плодов млекопитающих и у новорожденных в начале антителообразования появляются IgM, позднее IgG. Отмечено, что недоношенные и рожденные в срок дети уже обладают способностью образовывать антитела к определенным антигенам, причем эти антитела принадлежат к IgM. Правда, есть точка зрения, что образование антител у плода человека может быть следствием внутриутробного заражения вирусом краснухи, сифилиса или токсоплазмозом.

Незначительное количество IgG можно выявить в сыворотке крови плода человека в конце первой половины беременности. Концентрация их медленно возрастает, достигая уровня показателей матери. Есть сведения, что у человека иммуноглобулины G и M проникают в кровь плода через плаценту от матери, хотя имеются данные и о выработке этих иммуноглобулинов в незначительном количестве у плода. Полагают, что антитела матери при трансплацентарном переходе к плоду ингибируют у него выработку собственных антител.

Большое практическое значение имеет исследование антигенов половых клеток и их роль в возникновении различных форм женско-

го и мужского бесплодия. В сперматозоидах человека обнаружены видоспецифические, межорганные, органоспецифические антигены и антигены групп крови. Продемонстрировано, что некоторые из этих антигенов ответственны за образование у женщин специфических спермоиммобилизующих антител. Именно наличие в сыворотке крови антител, вызывающих иммобилизацию сперматозоидов, находится в тесной связи с бесплодием неустановленной этиологии у женщин. Обнаружено, что спермоиммобилизующие антитела могут переходить из сыворотки крови в секреты полового тракта и оказывать там влияние на сперматозоиды.

Другой важной проблемой иммунологии эмбриогенеза является проблема иммунологического взаимоотношения матери и плода. Мать и плод во всех случаях беременности отличаются друг от друга по своим изоантигенам, и между ними могут возникать иммунологические взаимоотношения типа реакции реципиента против аллотрансплантата. Однако в подавляющем большинстве случаев это не перерастает в иммунологический конфликт. По-видимому, роль биологического барьера между плодом и матерью выполняет плацента. Установлено, что децидуальная оболочка содержит А- и В-антигены, характерные для крови матери. Амнион и амниотическая жидкость – АВО изоантигены плода. Высказывается мнение, что антигены амниона и амниотической жидкости связывают антитела матери и не допускают их в организм плода в случаях несовместимой беременности. Кстати, роль биологического барьера между плодом и матерью может выполнять трофобласт.

Однако, несмотря на то, что между плодом и матерью существует биологический барьер, оберегающий от взаимного повреждения, между ними в течение беременности могут возникать иммунологические взаимодействия. При развитии иммунологического конфликта между плодом и матерью могут возникать такие виды акушерской и педиатрической патологии, как привычные выкидыши, преждевременные роды, токсикозы беременных, гемолитическая болезнь новорожденных. Гемолитическая болезнь у новорожденных возникает в связи с несовместимостью плода и матери по изоантигенам группы крови и чаще всего в условиях Rho(D)- АВО-несовместимости.

Все это свидетельствует в пользу того, что на ранних этапах онтогенеза проявляется способность организма отвечать на антигенное раздражение гуморальными и клеточными реакциями иммунной системы.

5.2 ИММУНОЛОГИЯ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Сразу после рождения большое значение в иммунологических реакциях организма имеет пассивный иммунитет, представляющий IgG матери. Именно он включает разнообразные антитоксины, противовирусные бактериальные антитела. Однако у новорожденного имеет ме-

сто дефицит антител к грамотрицательным микроорганизмам, которые не проникают через плаценту. К сожалению, это может быть причиной для развития соответствующих инфекций.

Плод, особенно в последние месяцы беременности, концентрирует IgG путем активного трансплацентарного транспорта из организма матери. Именно поэтому на момент рождения содержание IgG у плода может быть выше, чем у матери, а у новорожденных тем ниже, чем больше срок недонашивания. После рождения ребенка начинается катаболизм пассивно полученного IgG, содержание которого максимально снижается к 6-9 месяцам жизни.

Как уже отмечалось, развитие собственной иммунной системы начинается в раннем внутриутробном периоде. Полноценное функционирование иммунной системы проявляется в синтезе антител и в развитии аллергии замедленного типа и происходит после антигенной стимуляции. Этот процесс очень активно протекает после микробного осеменения новорожденного, сразу же после его рождения. И, пожалуй, наибольшую роль в этом следует отвести бактериям, заселяющим желудочно-кишечный тракт.

Одним из первых иммуноглобулинов, который синтезирует организм новорожденного, является IgM. В первую неделю жизни его содержание повышается и уже к первому году достигает уровня взрослого организма. IgA синтезируется со 2-3 недели и уровня взрослого организма достигает только к 7-12 годам. IgG начинает синтезироваться в первый месяц жизни, однако он настолько подвергнут в организме катаболизму, что его повышение обнаруживается только ко 2-3 месяцу. Уровня взрослых IgG достигает позже всех иммуноглобулинов к 12-15 годам.

Заселение после рождения желудочно-кишечного тракта микрофлорой ведет к локальной продукции IgA. Его содержание в фекалиях у детей в возрасте 4-6 месяцев приближается к уровню взрослых. Содержание IgA в бронхиальном секрете существенно повышается только после 6 месяцев жизни.

Созревание иммунной системы может значительно изменяться при иммунологических конфликтах, особенно в системе мать-плод при внутриутробном инфицировании плода. При этом может резко возрасти синтез IgM. Превышение уровня IgM более 20 мкг/100 мл чаще всего рассматривается как косвенное свидетельство внутриутробной инфекции.

Реагирование иммунной системы на антиген еще не является показателем ее полноценной зрелости. Ее окончательное созревание происходит, как правило, лишь в период полового созревания. С возрастом наблюдается продолжение развития лимфоидной ткани, накопление клеток памяти, совершенствование регуляторных механизмов. Параллельно этому нарастает интенсивность антителообразования и выраженность клеточного иммунитета.

5.3 ИММУНОЛОГИЯ СТАРЕЮЩЕГО ОРГАНИЗМА

В соответствии с решением семинара ВОЗ (1963) по старению возраст от 45 до 59 лет считают средним, от 60 до 74 лет – пожилым, людей в возрасте 75 лет и старше называют старыми и свыше 90 лет – долгожителями. Старение – биологический разрушительный процесс, неизбежно развивающийся с возрастом, приводящий к ограничению адаптационных возможностей организма, характеризующийся развитием возрастной патологии и увеличением вероятности смерти. Изучением закономерностей старения живых существ занимается геронтология, а изучением болезней людей пожилого и старческого возраста – гериатрия.

В процессе старения организма наблюдаются существенные изменения в функционировании всех систем, в том числе и иммунной. Эти отличия касаются центральных органов иммунной системы, а также количественных и качественных сдвигов функциональной активности различных популяций клеток, обеспечивающих реакцию иммунного ответа.

Наиболее ранние возрастные изменения наблюдаются в развитии тимуса. Сразу после наступления половой зрелости в тимусе отмечаются значительные инволютивные и атрофические изменения, которые приводят к заметным функциональным нарушениям, характеризующимся снижением его влияния на репопуляцию лимфоцитов в тимусзависимых зонах и дифференцировку Т-лимфоцитов.

Снижение функциональной активности тимуса в процессе старения характеризуется уменьшением продукции гормональных факторов, в частности тимозина. У здоровых людей в возрасте 20-30 лет концентрация этого гормона уже имеет тенденцию к снижению.

Установлено, что у практически здоровых людей абсолютное количество Т- и В-клеток в периферической крови снижается пропорционально возрасту, особенно это характерно для лимфоцитов, способных образовывать Е-розетки. Параллельно повышается число клеток-супрессоров, что ведет к увеличению супрессорной активности лимфоцитов по отношению к гуморальному ответу на различные антигены. По-видимому, повышение супрессорной активности лимфоцитов обусловливает ослабление иммунной реакции при старении.

Оценка функционального состояния и специфической активности Т- и В-систем иммунитета при старении свидетельствуют о прогрессивном снижении реакции Т-лимфоцитов на аллогенные клетки. Не исключено, что это обусловлено истощением реактивных популяций Т-лимфоцитов.

Количество В-лимфоцитов в периферической крови в процессе старения человека существенно не снижается, даже увеличивается.

Уровень IgA и IgG у лиц старше 40 лет имеет тенденцию к повышению, а IgM – к снижению. При этом отмечается значительное падение синтеза антител в основном за счет снижения количества антигенреактивных клеток и эффекторных клеток, синтезирующих антитела.

С возрастом наблюдается уменьшение количества клеток памяти, что вызывает снижение реакции иммунного ответа. Заметная роль в угнетении функциональной активности иммунной системы при старении отводится активации клеток-супрессоров. Т-супрессоры ограничивают пролиферацию зависимых от костного мозга предшественников В-клеток.

Обнаружено, что функциональная активность макрофагов с возрастом не изменяется. На фоне снижения (или дисбаланса) клеточного иммунитета при старении происходит заметное увеличение аутоиммунных феноменов. Наблюдается появление аутоантител (ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к ДНК и др.), увеличивается частота инфекционных заболеваний (амилоидоз, опухоли), как и в случаях врожденных иммунодефицитных состояний. С этих позиций оценка состояния иммунной системы в практической геронтологии позволяет предугадывать начало заболевания и применять соответствующую коррекцию. Есть точка зрения, что снижение клеточного иммунитета у пожилых людей – плохой прогностический признак.

Накопленные экспериментальные данные о роли иммунной системы в поддержании состояния здоровья и определении продолжительности жизни позволили предложить иммунологическую теорию старения. Ключевым положением в этой теории является инволюционное и атрофическое изменение тимуса. Обсуждается три точки зрения на возможные механизмы этого процесса:

1 «Клональное истощение». Предполагает наличие в клетках тимуса генетически запрограммированного временного механизма для саморазрушения и смерти после определенного числа делений клеток.

2 Повреждение ДНК клеток тимуса. Может быть случайным или вирусным. Такие клетки способны нарушать состояние толерантности.

3 Накопление ошибок синтеза. О важной роли генетических факторов свидетельствует то, что продолжительность жизни (у мышей) наследуется по доминантному типу, и гибриды первого поколения коротко и долгоживущих линий иногда живут дольше долгоживущих родителей.

Несомненно, что одним из важных вопросов биологической науки является изучение закономерностей увеличения продолжительности жизни. Иммунной системе в этих вопросах отводится весьма значительное место.

Наметилось несколько подходов к оптимизации иммунной системы. Прежде всего это ограничение калорийности диеты. Еще в 1935 году Mc Cay обнаружил, что снижение калорийности диеты оказывает влияние на иммунную систему организма и продолжительность жизни.

По всей видимости, ограниченная диета замедляет нормальное созревание иммунной системы, что задерживает связанное с возрастом понижение её функциональной активности. Отмечено, что у животных, содержащихся на низкокалорийной диете, усиливается устойчивость к опухолям, скорее всего, за счет снижения синтеза блокирующих антител, которые частично или полностью угнетают клеточный иммунитет к опухолям у животных, которых содержат на обыкновенной диете. Напротив, у животных, содержащихся на высококалорийной диете, возрастают аутоиммунные нарушения, снижается клеточный иммунитет и укорачивается продолжительность жизни.

На иммунную систему оказывает влияние снижение температуры. Однако если у животных это прослеживается во влиянии на продолжительность жизни, то у человека такой зависимости не обнаружено. Вероятно, диета и охлаждение влияют как на иммунную, так и на эндокринную системы (диета в раннем, а охлаждение в более позднем периоде жизни). Комбинация этих двух воздействий может дать потенцированный синергический эффект в отношении здоровья и продолжительности жизни человека.

6 ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА

Иммунная система каждого отдельного организма имеет достаточно вариабельные параметры функционирования всех составляющих иммунитета. Иммунный статус индивидуума зависит от многих факторов внешней и внутренней среды. Эпидемиология иммунной недостаточности и иммунодефицитных состояний находится в тесной зависимости от экологических, промышленно-производственных и бытовых факторов, а также от особенностей географического региона, этнической, социальной и профессиональной принадлежности человека.

6.1 ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА

В 1988 году эксперты Всемирной организацией здравоохранения для оценки иммунного статуса в норме и патологии предложили комплекс наиболее информативных методов с учетом дальнейшего развития иммунологии. В 1993 году этот перечень был существенно дополнен, изменен и в настоящее время считается наиболее отвечающим требованиям иммунологической науки.

Этот комплекс включает в себя:

I Изменение специфических антител к микробным антигенам, аутоантигенам, аллоантигенам, аллергенам.

II Иммунохимические исследования:

1 Количественная и качественная оценка иммуноглобулинов, иммунных комплексов в плазме и биологических жидкостях.

2 Определение цитокинов и растворенных рецепторов для цитокинов в плазме и биологических жидкостях.

3 Определение продуктов эффекторных клеток и восстановительных реакций.

4 Определение компонентов комплемента.

5 Определение белков острой фазы.

6 Определение других белков, например бета 2-микроглобулина.

III Клеточные исследования:

1 Определение субпопуляции лимфоцитов и фенотипических маркеров, характеризующих изменение функционального состояния клеток.

2 Определение функциональной активности лимфоцитов in vitro, пролиферативного ответа, продукции иммуноглобулинов.

3 Определение клональности лимфоидных клеток.

4 Определение цитотоксичности лимфоцитов и других эффекторных клеток.

5 Оценка функциональной активности макрофагов и нейтрофилов.

6 Оценка функциональной активности тучных клеток, базофилов, эозинофилов.

IV Иммунологические исследования:

1 HLA – типирование с помощью серологической и молекулярно-биологической технологии.

2 Фенотипическое и генотипическое определение аллотипов сывороточных белков.

3 Пренатальная диагностика и наследование генетически детерминированных дефектов иммунной системы.

6.2 ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Иммунная система весьма чувствительна к влиянию различных факторов, среди которых можно выделить следующие воздействия:

1 Физические, в результате которых организм подвергается облучению лучами Рентгена, гамма-лучами или другими видами ионизирующего излучения. В результате этого развивается острая лучевая болезнь, характеризующаяся разной степенью угнетением иммунологической реактивности организма.

2 Хирургические, в результате которых удаляются центральные или периферические органы лимфоидной системы либо удаляются рециркулирующие через кровь и лимфу лимфоциты (например, при хроническом дренаже грудного лимфатического протока).

3 Химические, обусловленные применением фармакологических средств – иммунодепрессантов, относящихся к различным классам цитостатиков (аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, алкилирующие соединения, ингибиторы белкового синтеза, кортикостероиды, метафазные яды, производные химолина и др.).

4 Иммунологические, основанные на применении иммунных антилимфоцитарных, антитимоцитарных или антиглобулиновых сывороток.

При всех видах иммунодепрессивных состояний отмечается повышение чувствительности к инфекциям, приживление на длительный срок аллогенных (чужеродных) трансплантатов и повышение частоты возникновения злокачественных опухолей.

Весьма показательны в этом отношении сведения, представленные Международным центром, регистрирующим результаты пересадки почек. К 1974 году было проведено более 1500 трансплантаций почек, которые сопровождались длительной иммунодепрессивной терапией (химические препараты, антилимфоцитарные сыворотки, дренаж грудного протока). Было отмечено, что частота ретикулоклеточных сарком у этих пациентов в 300 раз выше, чем у лиц, не получивших иммунодепрессивной терапии. В 35 раз возрастала вероятность появления лимфом.

Наиболее частыми осложнениями являлись пневмония и другие заболевания дыхательной системы.

Таким образом, каждый конкретный вид воздействия приводит к угнетению преимущественно определенного типа клеток или даже их субпопуляций. Например, воздействие радиации приводит к уменьшению количества лимфоцитов; длительный прием некоторых лекарств (аспирин, сульфаниламидные препараты, декарис, некоторые антибиотики и др.) вызывает угнетение нейтрофилов и, как следствие, агранулоцитоз.

Об иммунной недостаточности можно с уверенностью говорить при наличии снижения некоторых показателей лейкограммы (до уровня ниже определенных значений). Такими критериями является непроходящее резкое уменьшение в крови относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов при сильном повышении числа нулевых клеток; значительное снижение нейтрофилов, вплоть до полного агранулоцитоза.

7 ИММУНОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ

Иммунодефицитное состояние, или иммунологическая недостаточность, – это врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, выражающийся неспособностью организма осуществлять реакции клеточного или гуморального иммунитета.

В настоящее время известно более 50 типов врожденных иммунодефектов. Чаще всего они характеризуются не исчезновением или дефицитом какой-либо субпопуляции лимфоцитов или лейкоцитов других типов, а дефектом функционирования этих компонентов, в частности синтеза ими тех или иных веществ (иммуноглобулинов, комплемента и других). Следует подчеркнуть, что врожденные иммунодефекты – весьма редкая патология, особенно те её типы, которые связаны с отсутствием лимфоцитов той или иной субпопуляции.

Врожденные дефекты иммунной системы не так уж часто приводят к развитию иммунной недостаточности и следующими за ней тяжелотекущими, воспалительными аутоиммунными и онкологическими процессами. Причем, некоторые дефекты хорошо компенсируются иммунной системой. Так, дефекты синтеза иммуноглобулинов класса А, ряда компонентов комплемента, Пельгеровская аномалия лейкоцитов (у этих больных с врожденным дефектом большое число нейтрофилов не дифференцируются в сегментоядерные, а остаются на уровне палочкоядерных форм клеток) могут в значительной мере компенсироваться.

Характерным примером приобретенного иммунодефицита стало заболевание, которое интенсивно распространяется во всем мире – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Это заболевание вызывает группа вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), относящихся к ретровирусам. Вирус размножается в Т-лимфоцитах-хелперах, что вызывает гибель этих клеток и, как следствие, резкое сокращение их численности. У больных СПИДом наблюдается резкое снижение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Аналогичные изменения отмечаются также при некоторых инфекционных заболеваниях (например, кори, при тяжелых воспалительных процессах – при сепсисе, перитоните) (рисунок 16). Причем, соотношение Т-хелперы / Т-супрессоры снижается в основном за счет повышения уровня Т-супрессоров.

Существенное нарушение соотношения при СПИДе субпопуляций Т-лимфоцитов определяется именно разрушением Т-хелперов. Резкое снижение числа этих клеток (в норме они редко преобладают над остальными лимфоцитами) является настолько выраженным, что обусловливает уменьшение в крови количества всех Т-лимфоцитов.

В диагностике развития заболевания СПИДом характерным признаком является сочетание трех критериев:

1 Снижение в крови количества лимфоцитов.

2 Снижение количества Т-лимфоцитов.

3 Резкое снижение количества Т-хелперов.

Следует отметить, что заболевание СПИДом развивается не сразу, да и не у всех носителей вируса. У этих больных отмечаются рецидивирующие, тяжело протекающие инфекционные и воспалительные процессы. Однако носители ВИЧ также могут болеть воспалительными заболеваниями, а их важно уметь отдифференцировать от начинающегося СПИДа с развивающимся иммунодефицитом.

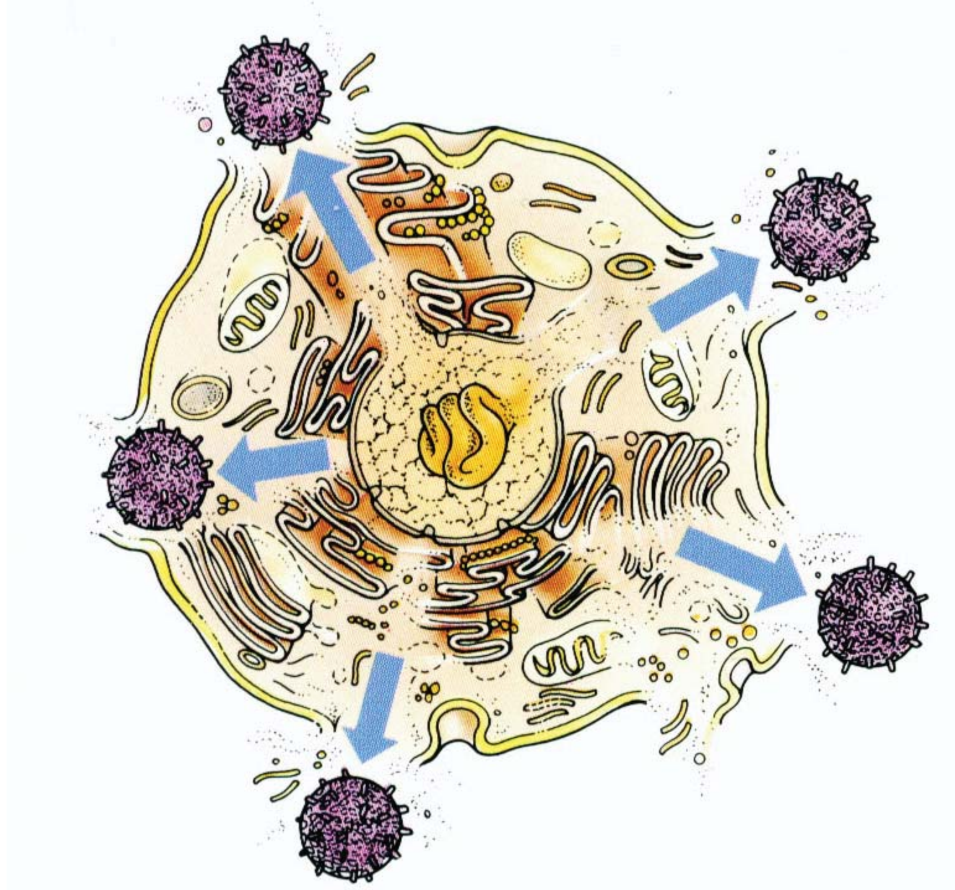


Рисунок 16 – Вирусные частицы покидают клетку после атаки

Другая группа иммунодефицитов связана с дефектами пролиферации (размножения) лейкоцитов – лейкопролиферативные заболевания. На основе анализа лейкограммы различают миелолейкоз, моноцитарный лейкоз и лимфолейкоз. При первом заболевании в крови преобладают клетки нейтрофильного ряда, при втором – моноциты, при третьем – лимфоциты. Было установлено, что основное число лимфолейкозов связано с транформацией В-лимфоцитов, реже – Т-лимфоцитов и очень редко – нулевых клеток.

7.1 ВРОЖДЕННАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под болезнями, вызванными первичной, или врожденной, иммунологической недостаточностью, принято понимать генетически обусловленный дефект развития того или иного звена иммунной системы.

Большинство из них являются наследственными. Причем, ряд заболеваний сцеплен с полом (например, агаммаглобулинемия Брутона, синдром Вискотта-Олдрича, которым болеют только мальчики).

Часть заболеваний наследуется по аутосомно-рецессивному типу (например, синдром Незелофа, аутосомно-рецессивная форма тяжелой комбинированной иммунной недостаточности).

Приведем краткие сведения о некоторых формах иммунной недостаточности. Достаточно полно описаны две формы иммунной недостаточности, развивающиеся на фоне аплазии или гипоплазии центрального органа иммунной системы – вилочковой железы: синдром Ди Джорджа и синдром Незелофа.

При синдроме Ди Джорджа аплазия тимуса сочетается с аплазией паращитовидных желез и характеризуется дефицитом Т-лимфоцитов. У этих больных нарушено развитие ряда органов, закладывающихся в 3-4 жаберных дугах: эпителиальный компонент вилочковой железы, часть дуги аорты, рукоятка грудины, мочка уха и др. У некоторых детей обнаружен порок сердца, а в периферических органах иммунной системы – дефицит лимфоцитов в тимусзависимых зонах. Отмечается угнетение клеточного иммунитета при сохранении гуморального. Больные с синдромом Ди Джорджа высокочувствительны к кожным инфекциям, инфекциям дыхательного и пищеварительного тракта.

При синдроме Незелофа отмечается избирательный дефицит Т-системы с глубоким дефицитом реакции клеточного иммунитета. Реакции гуморального иммунитета могут быть сохранены. После рождения дети страдают рецедивирующими инфекционными процессами, в основном вирусной и грибковой этиологии.

Агаммаглобулинемия Брутона представляет собой селективный дефицит В-системы иммунитета при сохранении клеточного иммунитета. Заболевание характеризуется в основном пиогенными инфекциями, которые развиваются с середины первого года жизни, когда перестают оказывать защитное действие полученные от матери иммуноглобулины. Для больных детей наиболее характерны конъюнктивиты, отиты, пневмонии и абсцессы. У них практически отсутствуют плазматические клетки и резко угнетены реакции гуморального иммунитета при сохраненном клеточном.

Синдром Луи-Бар относится к аутосомно-рецессивной форме иммунной недостаточности с атаксией-телеангиэктазией. Это заболевание характеризуется многочисленными расстройствами: неврологическими (телеангиоэктазии кожи и конъюнктивы), психическими (умственная отсталость), эндокринными (нарушение функции надпочечников, половых желез и др.), рецидивирующими с раннего детства синусопульмональными инфекциями. У этих больных отмечаются комбинированные дефекты иммунной системы как Т-, так и В-систем.

Синдром Вискотта-Олдрича – иммунодефицит, сцепленный с полом (болеют только мальчики), характеризуется экземой и тромбоцитопенией. При данной форме комбинированного иммунодефицита сохраняется нормальное число В-лимфоцитов, но резко угнетена продукция естественных антител в ответ на иммунизацию антигенами. В 10% случаев развиваются злокачественные новообразования.

Таким образом, обобщая вышеуказанные данные, можно утверждать, что иммунная система выполняет в организме жизненно необходимые функции. Её основное предназначение – сохранение качественного гомеостаза организма. Однако (в свете последних данных) этим её функция не ограничивается. Есть основание полагать, что иммунная система выполняет важные регуляторные функции, выступая в качестве третьей регуляторной системы, дополняя функции нервной и гуморальной систем регуляции.

Имеются многочисленные экспериментальные данные об участии иммунокомпетентных клеток в регуляции морфогенеза и в течении некоторых физиологических функций. Установлено, что Т-лимфоциты активно участвуют в регенерации тканей. Т-лимфоциты и макрофаги усиливают или тормозят процессы эритропоэза и лейкопоэза. Монокины и лимфокины, продуцируемые лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, оказывают влияние на деятельность центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, регулируют сократительную функцию поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры. Многогранные регуляторные воздействия на физиологические функции выполняют интерлейкины, которые оказывают влияние практически на все физиологические процессы, протекающие в организме.

Иммунная система активно участвует в регуляции процессов, обеспечивающих гомеостаз. Это воздействие реализуется за счет выработки антител, благодаря которым связываются активные ферменты, избыточные гормоны, факторы свертывания крови. Причем, иммунологическая регуляция проявляет себя, с одной стороны, как гуморальная, поскольку большинство физиологических и биохимических процессов протекает с участием гуморальных посредников, с другой стороны, как нервная, потому что иммуннологическая регуляция носит локальный прицельный характер.

Однако наиболее значимой (а может быть, наиболее изученной) является защитная функция иммунной системы против чужеродных агентов, способных нанести вред. Иммунный ответ начинается после взаимодействия антигенпредставляющих клеток с антигеном. Первым этапом этого взаимодействия является фагоцитоз, в результате которого продукты деградации антигена оказываются за пределами антигенпредставляющих клеток.

Специфичность иммунного ответа у человека обеспечивается на-

личием особых лейкоцитарных антигенов II класса типа DR, у мышей этот антиген получил название Ia-белка.

На всех кроветворных клетках присутствует Ia-белок, но его нет на зрелых Т-лимфоцитах. Посредством интерлейкинов обеспечивается экспрессия белка и на этих клетках. Ia-белок играет важную роль в узнавании «своё», «чужое». Иммунокомпетентные клетки могут распознавать антиген лишь при контакте со специфическими рецепторами. Тем не менее количество разных антигенов столь велико, что трудно предполагать наличие заготовленных на каждый антиген специфических рецепторов. Поэтому инородный агент («чужое») может быть идентифицирован лишь в комплексе с Ia-белком или антигенами DR, HLA «своё».

Продукты деградации антигена взаимодействуют с Ia-белком, в результате чего образуется комплекс, стимулирующий антиген-представляющую клетку. Параллельно макрофаг, принимающий участие в фагоцитозе антигена, начинает продуцировать ряд интерлейкинов. ИЛ-1 активирует Т-амплифайер, в результате чего у последнего появляется рецептор к комплексу Ia-белок-антиген. За счет этой реакции обеспечивается специфичность иммунного ответа.

В свою очередь активированный Т-амплифайер синтезирует ИЛ-2, который стимулирует различные клоны Т-хелперов и цитоксические лимфоциты, обеспечивающие реакции клеточного иммунитета. Активированные клоны Т-хелперов продуцируют ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, которые обеспечивают активацию эффекторного звена иммунного ответа и переход В-лимфоцитов в антигенпродуцирующие клетки. ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12 обеспечивают рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, повышая надежность иммунного ответа.

Клеточный иммунитет обеспечивается гуморальными факторами, цитотоксическими лимфоцитами (Т-киллерами), именно поэтому их иногда называют «перфоринами» и «цитолизинами». Известно, что отдельный Т-эффектор может лизировать несколько антигенов. В этом процессе можно выделить следующие стадии:

1) распознавание и контакт с клетками-мишенями;

2) летальный удар;

3) лизис клетки-мишени.

Последняя стадия осуществляется под влиянием перфоринов и цитолизинов, которые действуют на мембрану клетки-мишени и образуют в ней поры, через них поступает вода, разрывающая клетку.

К гуморальным факторам относят интерфероны и фактор некроза опухолей. Интерфероны активируют деятельность естественных киллеров и макрофагов, непосредственно влияя на ДНК- и РНК-содержащие вирусы, подавляя их рост и активность. Фактор некроза опухолей задерживает рост и разрушает злокачественные клетки.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивается антителами с участием всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD).

Установлено, что интенсивность иммунного ответа зависит от функционального состояния нервной и эндокринной систем. Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы (автономной), как и введение адреналина, усиливает фагоцитоз и интенсивность иммунного ответа. Повышение тонуса парасимпатической нервной системы вызывает противоположный эффект. Депрессия и сильное стрессовое возбуждение могут заметно снизить иммунитет вплоть до создания повышенной восприимчивости к развитию заболеваний и злокачественных новообразований.

Имеются сведения, что эпифиз и гипофиз посредством цитомединов (пептидные биорегуляторы) регулируют деятельность тимуса. Предполагают, что передняя доля гипофиза регулирует преимущественно клеточный, а задняя – гуморальный иммунитет.

Таким образом, иммунная система оказывает влияние на функциональные и регуляторные процессы, обеспечивая их оптимальную деятельность и поддерживая качественное постоянство внутренней среды. Многие интимные механизмы работы иммунной системы уже достаточно хорошо описаны, другие ещё ждут своей расшифровки.

8 СПОРТИВНЫЕ НАГРУЗКИ И ИММУНИТЕТ

На протяжении многих лет считалось, что занятия спортом способны только положительно влиять на здоровье человека. Работы последних десятилетий постепенно меняют эту точку зрения. Физические нагрузки в современном спорте за последние 20-30 лет возросли практически в 4-5 раз и являются предельными для организма здорового человека. Рост нагрузок у спортсменов, обусловленный увеличением объемов тренировок, количеством соревнований, все чаще стал сочетаться с нарушением функций центральной нервной системы и иммунитета. Именно со спортом связана описанная крайняя форма иммунодефицита, при которой оказалось невозможным тестирование отдельных классов иммуноглобулинов. К общепринятому мнению, что результативность спортсмена зависит от таких факторов, как уровень его функционального состояния, мотивации и эмоций, все более доказанным становится еще один фактор – состояние иммунитета.

Иммунология спорта – это иммунология здорового человека в условиях предельных спортивных нагрузок. Физические и психоэмоциональные перегрузки в комплексе с нерегламентируемым употреблением фармакологических средств резко увеличили удельный вес иммунозависимых заболеваний у спортсменов.

Занятие современным спортом все чаще стало сочетаться с возникновением иммунодефицитов – снижением функциональной активности основных компонентов системы иммунитета. Это ведет к нарушению защиты организма от микробов и проявляется в повышении инфекционной заболеваемости спортсменов. Помимо данных об иммунодефицитах описаны иммунные компоненты нарушений функционального состояния при высоких спортивных нагрузках, что, несомненно, расширит представление об этапности и многогранности нарушений иммунитета.

8.1 СТРЕСС-АТРИБУТ СПОРТИВНЫХ НАГРУЗОК

Известно, что при спортивных нагрузках возникает стресс-реакция, которая на первом этапе улучшает общее самочувствие спортсмена. При увеличении объема и интенсивности мышечных нагрузок напряжение усиливается, что сопровождается психологическими и гормональными компонентами.

Указанная зависимость позволяет согласиться с тем, что стресс, будучи особым типом функционального состояния у спортсмена, может иметь оптимальный, пограничный и патологический уровни.

Ведущая роль в развитии стресс-реакции отводится нейроэндокринным механизмам, ответственным за формирование стрессового состояния и обеспечивающим сопротивляемость и выживаемость, а в некоторых случаях приводящим к развитию глубоких патологических процессов и даже к летальному исходу (А.И. Робу, 1989).

Ведущими звеньями патогенеза в концепции стресса Г. Селье считает три положения:

1 Физиологическая реакция на стресс не зависит от природы стрессора, а также (в пределах разумного) и от вида животного, у которого она возникает. Синдром ответной реакции представляет универсальную модель защитных реакций, направленных на защиту человека (или животного) и на сохранение целостности организма.

2 Защитная реакция при продолжающемся или повторяющемся действии стрессора проходит три определенные стадии; все вместе эти стадии представляют общий адаптационный синдром.

3 Защитная реакция, если она будет сильной и продолжительной, может перейти в болезнь, так называемую болезнь адаптации. Болезнь будет той ценой, которую организм заплатил за борьбу с факторами, вызывающими стресс.

В формировании стрессовых состояний наибольшую роль играют следующие нейро-гуморальные подсистемы: адрено-медулярная, питуитарно-тиреоидная, питуитарно-адренокортикальная, питуитарно-гонадная, соматотропная. Эндокринные комплексы при стрессе вступают в сложные взаимоотношения как «по вертикали», так и «по горизонтали». Существует целый ряд возможных вариантов ответов гипофиз-адреналовой и тиреоидной эндокринных осей на стрессоры различной природы, интенсивности и длительности действия, зависящих от степени включения медиаторных систем опиоидных рецепторов. Развитие стрессовой реакции и ее исход во многом предопределяются оптимальным взаимодействием либеринов и статинов на гипоталамическом уровне, семейства тропинов на гипофизарном, гормонов желез-мишеней – на тканево-рецепторном. При этом существенно затрагивается механизм обратной связи в гормональной регуляции.

Ф.З. Меерсон (1981) рассматривает защитные механизмы адаптации к стрессовым ситуациям в виде комплекса нейрогормональных и клеточных регуляторных изменений. Первые включают ГАМК-ергическую тормозную систему мозга, систему простагландинов и арахидоновой кислоты, а также систему антиоксидантов (токоферолы, стероиды, серосодержащие аминокислоты, аскорбиновую кислоту и ряд других витаминов). Вторые – активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, ведущих, в первую очередь, к увеличению скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах клеток, ответственных за адаптацию. Не исключается участие в этих процессах и нейропептидов, в частности опиоидов, субстанции Р, дельта-пептида сна и др. (Е.А. Юматов, 1983).

Экспериментальные исследования позволили выявить три главных изменения, развивающихся в организме при адаптации к стрессу (Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова, 1988): 1) адаптивное увеличение потенциальной мощности стресс-реализующих систем; 2) снижение степени включения таких систем, т.е. уменьшение стресс-реакции по мере повторения стрессорных ситуаций; 3) снижение реактивности нервных центров и исполнительных органов к медиаторам и гормонам стресса – их своеобразная десенситизация.

9 НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА

9.1 ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунная система, как и любая другая система организма, подвержена расстройствам и может «болеть». Нарушения могут быть врожденными и приобретенными. В последнем случае это может быть следствием вирусных и бактериальных инфекций, авитаминозов, голодания, стресссов, психических и физических травм, переутомления, болезней с хроническим течением, старения, систематического употребления наркотиков и алкоголя. В любом случае речь идет об иммунодефицитных состояниях, иммунодефицитах (ИД), иммунной недостаточности.

Иммунодефициты – это снижение функциональной активности одного или нескольких компонентов иммунной системы, ведущее к нарушению иммунологической резистентности организма и проявляющееся повышенной заболеваемостью.

Они делятся на первичные и вторичные. К первичным иммунодефицитам (ПИД) относятся врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами, а именно: системы комплемента, фагоцитоза, гуморального и клеточного компонентов иммунитета. В настоящее время идентифицировано более 70 врожденных дефектов иммунной системы, и, вероятно, их число в связи с усовершенствованием методов молекулярной иммунодиагностики будет расти. ПИД являются относительно редкими заболеваниями, и их частота составляет в среднем 1/25000-1/100000 населения. Исключение составляет селективный иммунодефицит IgA, встречающийся с частотой 1/200-1/700. Изучение ПИД представляет исключительно большой интерес как для теоретической, так и для прикладной иммунологии, поскольку анализ молекулярных механизмов, лежащих в основе этих дефектов, дает возможность открывать принципиально новые механизмы функционирования иммунной системы и, следовательно, разрабатывать новые подходы в диагностике и терапии. Не меньший интерес для клинической иммунологии представляет проблема вторичных иммунодефицитов (ВИД), которые в количественном отношении, без сомнения, превалируют.

9.2 ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

В 1952 г. американский военный врач О. Bruton впервые сообщил о своеобразном патологическом синдроме у мальчика 8 лет, проявляющемся частыми, повторными, длительными и тяжелыми инфекционными заболеваниями, что сочеталось с полным отсутствием в сыворотке

крови γ-глобулиновой фракции белков. Это состояние было врожденным, и его назвали «агаммаглобулинемией Брутона». Позже (1955-1956) американский педиатр и иммунолог К. Good описал «природные модели» нарушений иммунной системы, также имевших врожденный характер.

В 50-60 гг. XX века было выявлено большое количество различных дефектов иммунной системы: синдромов агамма- и гипогаммаглобулинемии, гипоплазии тимуса, иммунной недостаточности с наличием карликовости, различных вариантов дисгаммаглобулинемии. Попытки классификации иммунодефицитных состояний делали многие исследователи, начиная с 50-х годов. Первую относительно полную классификацию иммунодефицитных состояний предложили P. Rosen и К. Ganoway в 1966 г., которую в 1968 г. дополнил О. Gobbs. У этих классификаций было много недостатков, они требовали постоянных дополнений и исправлений. В 1974 г. наши соотечественники Ю.М. Лопухин и Р.В. Петров предложили принципиально новую классификацию, в основу которой были положены не нозологические формы, а уровень генетических блоков, обусловливающих развитие дефектов Т- и В-лимфоцитов на разных этапах их дифференцировки.

В 1977 г. экспертами ВОЗ была создана классификация ИД, в основу которой были положены патогенетические принципы классификации Ю.М. Лопухина и Р.В. Петрова. В августе 1985 г. эта классификация с учетом предыдущей была доработана и принята специальным комитетом ВОЗ. Ниже представлена модифицированная в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ (1995) «Primary Immuno-deficiency Diseases».

9.3 КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Преимущественные нарушения гуморального иммунитета

- Первичная агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона).

- Агаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста, сцепленная с X-хромосомой.

-Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия. Дефицит иммуноглобулинов с гиперпродукцией IgM и IgD.

- Дефицит IgA.

- Селективный дефицит других иммуноглобулинов.

- Дефицит каппа-цепей.

- Иммунодефицит с тимомой.

- Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей.

Комбинированный иммунодефицит

- Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД).

- Преимущественный дефицит гуморального звена.
- Преимущественный дефицит клеточного звена.
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД).
- Снижение Т- и В-клеток (швейцарский тип).
- Снижение Т-клеток и норма В-клеток.
- Ретикулярный дисгенез (дефект стволовых клеток).
- ТКИД с дефицитом аденозиндезаминазы.
- ТКИД с дефицитом пуриннуклеозидфосфорилазы.
- Дефицит МНС класса I.
- Дефицит МНС класса II.

Иммунодефицит, ассоциированный с другими крупными дефектами

- Хроническая гранулематозная болезнь (синдром Вискоеа-Олдрича).
- Атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар).
- Нарушения Т-клеточного иммунитета (синдром Ди-Джорджи).
- Дефицит транскобаламина-2.
- ИД с парциальным альбинизмом.
- ИД, связанный с вирусом Эпштейна-Бар.

Дефицит комплемента

- С1 – инфекции, ксантоматоз, пиодермия.
- С3, С6, С7, С8 – рецидивирующие гнойные инфекции, сепсис.
- С2, С7 – аутоиммунные заболевания, болезни крови.
- С1q, Clr, С2, С4, С5, С6, С8α, С8β – волчаночный синдром.
- С7 – волчаночный синдром, васкулит.
- Отсутствие ингибитора С1-эстеразы, дефицит факторов Н, I, D, пропердина – рецидивирующие гнойные инфекции.

Дефект функции фагоцитов

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)

- ХГБ, сцепленная с Х-хромосомой.
- Аутосомно-рецессивная ХГБ (синдром Джоба).

Синдром дефекта адгезии лимфоцитов

- Дефект мембраны фагоцита.
- Дефицит нейтрофильной глюкозо-β-фосфатдегидрогеназы.
- Синдром Чедиак-Хигаши.
- Дефицит миелопероксидазы.
- Дефицит вторичных гранул.
- Болезнь Швартцмана.

Особенностью этой классификации является то, что она учитывает генетические дефекты системы комплемента и фагоцитов. Важно, что указывается возможность существования вторичных дефектов иммунитета, которые клинически могут проявляться как первичные иммунодефицита. Поэтому первичность и вторичность иммунодефицита, который

проявляет себя в зрелом возрасте, определить клинически довольно трудно. Не всегда возможно точно доказать даже наличие генетической предрасположенности к определенной форме ИД.

Селективный дефицит IgA впервые описал Гереманс в 1960 г. Это один из основных синдромов среди гуморальных иммунодефицитов. Встречается он с частотой, по данным различных авторов, от 1/2000-1/4000 здоровых людей до 1/500-1/700 здоровых людей в популяции. Описаны случаи выявления дефицита IgA среди финских доноров с частотой 1/396. Заболевание характеризуется в основном отсутствием или низким содержанием IgA в сыворотке крови и секреторных жидкостях и нормальным или компенсаторно-повышенным содержанием IgG и IgM. Часто, но не всегда, снижается содержание не только сывороточного IgA, но и секреторного IgA(SIgA).

В основном случаи селективного дефицита IgA являются спорадическими, в литературе имеется описание единичных случаев. Наследование в этом случае чаще происходит по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам, описаны также многофакторный, полигенный и с неполной экспрессией типы наследования. Предполагается, что причиной IgA недостаточности является невозможность созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов, хотя не исключается, что клеточной основой IgA дефицита может быть задержка созревания В-лимфоцитов без какого-либо Т-клеточного дефекта, наличие IgA специфических супрессорных клеток, отсутствие Т-хелперной активности или сочетание всех этих факторов. Существенным моментом в образовании дефицита является снижение экспрессии CD40L на В-лимфоцитах, ограничивающее их кооперативные возможности с Т-хелперами и АПК в инициации синтеза IgA. Большинство авторов склоняется к мысли, что селективный дефицит IgA нельзя считать исключительно врожденной патологией. Во-первых, потому что этот дефицит является весьма частым и не всегда прослеживается семейный анамнез. Во-вторых, потому что сам патогенез этого дефицита предполагает возможность приобретенного характера заболевания (приобретенное образование антиIgA специфических клеток или снижение количества Т-хелперов в крови за счет влияния экзогенных факторов). Ряд авторов считает, что основной причиной селективного дефицита IgA являются повреждения системы HLA в локусах A1, B8, DR3, а также в локусах A24, 29, B40, 44, возможны также в A2, B18, но с меньшей частотой. Эти данные не исключают возможности патологии непосредственно В-клеток, в результате которой может нарушаться как количественная, так и качественная прдукция IgA. Учитывая то, что SIgA слизистых прдуцируется плазматическими клетками MALT-системы, образуя димер из мономера, нарушения продукции IgA должны быть связаны и с нарушениями в системе SIgA. При этом дефицит SC (секреторного компонента) IgA в изолированном виде описывается очень редко.

Клинические проявления синдрома чрезвычайно разнообразны. Наиболее часто в литературе описываются тяжелая инфекция дыхательных путей, кишечная инфекция, нарушение всасывания в кишечнике, спруподобный синдром, аутоиммунные заболевания, экзема, злокачественные опухоли, отиты, синуситы, бронхиты, бронхиальная астма, пневмонии, легочные гемосидерозы, циррозы печени. Дефицит IgA в слизистых оболочках пищеварительного канала выявляется при хроническом гастрите, рецидивирующем герпетическом стоматите, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Нарушение кишечного всасывания и наличие синдрома мальабсорбции также связывают с дефицитом IgA. В литературе описываются наблюдаемые неоднозначные изменения в иммунной системе, проявляющиеся в различной степени поражения В-лимфоцитов, в снижении Т-хелперной активности и, наоборот, активации Т-супрессорной. У 25% больных с селективным дефицитом IgA обнаруживаются антитела против этого иммуноглобулина.

При биопсии слизистой оболочки кишечника у больных с селективным дефицитом IgA на фоне нормальных морфологических данных обнаруживались значительные количества IgM-продуцирующих плазматических клеток при ограниченном числе плазматических клеток, секретирующих IgA. При этом были описаны сопутствующие заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатический гемосидероз легких.

В конечном счете большинство авторов склоняется к мысли, что в основе селективного дефицита IgA лежит нарушение процесса преобразования В-лимфоцита в IgA-продуцирующую клетку. Поскольку В-клетки обнаруживаются в периферической крови больных с дефицитом IgA, то можно предположить, что признаком нарушения зрелых В-клеток служит одновременное присутствие на них α- и β-цепей, что несовместимо с нормальной характеристикой зрелой В-клетки. Однако в некоторых случаях с помощью стимуляции лимфоидных клеток митогеном лаконоса in vitro удается вызвать нормальную продукцию IgA.

Селективный дефицит IgM по частоте занимает второе место после селективного дефицита IgA. Причиной часто является наследственная предрасположенность. Заболевание также связано с нарушением механизма иммунорегуляции и дефектами структуры IgM. Среди характерных клинических проявлений в первую очередь следует назвать низкую резистентность организма к бактериальным и вирусным инфекциям, особо следует выделить менингококковый сепсис. Вторичный дефицит IgM был описан при глютеновой энтеропатии. Некоторые авторы отводят преимущественную роль дефекту Т-хелперной функции лимфоцитов.

Селективный дефицит IgG встречается относительно редко, чаще сочетается с дефицитом IgA, IgM. Возможны варианты сочетания дефицита IgA и IgG с гиперпродукцией IgM. Причиной могут являться также

генные нарушения. Семейный анамнез подтверждает, что дефицит IgA является наследуемым признаком. Часто описывается дефицит различных субклассов IgG, но не тотальный дефицит всех классов IgG. Обнаруживают нарушения, локализующиеся в хромосоме 14. Наиболее часто (около 1/1000) встречается дефицит IgG2+ IgG_4, сочетающийся с дефицитом IgA. Клиническая картина у таких больных характеризуется хроническими инфекциями, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, синдромом мальабсорбции. При селективных дефицитах отмечают рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, пиогенную инфекцию, описаны случаи дефицита IgG_2 у больных в сочетании с атаксией-телеангиоэктазией, серповидно-клеточной анемией. Дефицит IgG также может быть результатом поражения плода вирусом краснухи. Селективный дефицит IgG часто сочетается с хронической инфекцией ЛОР-органов и легочной инфекцией, такой как хроническая пневмония, отит, синусит, а также с аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма. В некоторых случаях при незначительном снижении уровня IgG в сыворотке крови клиническая симптоматика может отсутствовать совсем или быть минимальной, что зависит от возраста пациента, состояния окружающей среды или индивидуальных особенностей больного.

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) – следующее по выраженности иммунодефицитное состояние, которое по частоте выявления занимает 3-е место после селективного дефицита IgA и IgM. Термин был предложен ВОЗ в 1978 г. Специальная сессия ВОЗ в августе 1985 г. предложила термин – «общий вариабельный иммунодефицит» (ОВИД), который подразделяется на ОВИД с преобладанием дефицита антител и ОВИД с преобладанием дефицита клеточного иммунитета. В литературе встречаются также термины: «общая вариабельная гипогаммаглобулинемия с поздним началом», «общий вариабельный иммунодефицит с поздним началом». Частота ОВИД составляет 4/1 000 000 для мужчин и 15/1 000 000 для женщин.

Выделяют следующие патогенетические основы ОВИД:

- количественный дефект В-клеток;
- нарушение плазматизации В-клеток;
- нарушение синтеза иммуноглобулинов В-клетками;
- нарушение регуляции синтеза иммуноглобулинов Т-лимфоцитами (снижение Т-хелперов и увеличение Т-супрессоров).

Большинство авторов согласно с выводом, что основой является В-клеточный дефект лимфоцитов, а остальное является сопутствующим или вторичным. Также в патогенезе ОВИД могут принимать участие нарушения в функционировании Ca^{++}зависимого насоса В-клеток, что ведет к недостаточности В-клеточной активности и пролиферации и проявляется снижением секреции иммуноглобулинов A, M, G.

Существуют предположения, что Т-клеточная дисфункция вследствие недостаточности ИЛ-2 ведет к неправильной В-клеточной активации и становится причиной нарушения синтеза В-клетками специфических антител. По имеющимся данным, у половины больных с ОВИД снижена продукция ИЛ-2. Есть данные, что непосредственно Т-хелперные клетки больных с ОВИД имеют первичное нарушение в продукции лимфокинов, в основном ИЛ-2, что и является основным звеном патогенеза ОВИД.

Эти факты не исключают возможности первоначального экзогенного (вирусного или другого) воздействия на Т-хелперы, вследствие которого происходят нарушения продукции лимфокинов в клетке и уже затем развивается клиника ОВИД.

Подтверждением приобретенности ОВИД является и то, что у больных с ОВИД, особенно с поздним началом болезни наряду с гипогаммаглобулинемией, отмечаются значительные нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, главным образом за счет увеличения содержания Т-супрессоров в крови. Есть сведения о том, что в развитии нестабильности генома и, следовательно, в появлении заболевания играют роль некоторые химиопрепараты, в том числе блеомицин, бисульфан, дауномицин, 5-фторурацил, мелволан, арабинозид цитозина, а также ионизируюшее излучение.

Несомненно, огромную роль в нестабильности генома играет инфекционный мутагенез. Это также подтверждает теорию о вторичности ОВИД. Вирусная инфекция вызывает хромосомные нарушения, поэтому уровень цитогенетических аберраций может быть обусловлен персистированием вируса, что ведет к поражению иммунной системы с последующим развитием ОВИД.

Клинически ОВИД характеризуется повторными бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей, пневмониями. При бронхоэктатической болезни всегда следует учитывать возможность наличия гипогаммаглобулинемии. Очень часто отмечается дисфункция желудочно-кишечного тракта, прежде всего рецидивирующая диарея с развитием спруподобного синдрома, вызванного Giardia lamblia-синдрома нарушенного всасывания. При ОВИД также отмечена повышенная частота аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований лимфоидной ткани тонкой кишки. При мальабсорбции могут развиваться мегалоцитарная анемия и остеопатия. Энтеропатия, обусловленная дефицитом белка, усиливает дефицит иммуноглобулинов. Развивается, как правило, у лиц в возрасте от 30 до 50 лет и имеет выраженный семейный характер.

При исследовании клеточного звена иммунитета большинство авторов обнаруживает его нарушение у 50% больных. Дефект Т-лимфоцитов связан с повышением активности Т-супрессоров, что доказывается

подавлением продукции их под влиянием митогенов при добавлении к культуре Т-клеток больного ОВИД. Большинство авторов отмечает также снижение количества Т-лимфоцитов в основном за счет Т-хелперной субпопуляции. При ОВИД с нарушением гуморального звена иммунитета обнаруживается снижение количества трех основных классов иммуноглобулинов сыворотки (А, М и G), которое сохраняется на протяжении всего заболевания.

Особое место в клинике ОВИД занимает узелковая лимфоидная гиперплазия слизистой (УЛГ), которую впервые описали при вскрытии B.G. Firkin и C.R. Blaskburn в 1958 г. Частота УЛГ при ОВИД составляет от 17 до 70%. Характерным признаком УЛГ является наличие узелков диаметром 1-3 мм, расположенных в собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки, реже в толстой кишке и желудке. УЛГ, как правило, встречается только у больных ОВИД с преобладанием дефицита антител. Клинические проявления УЛГ скудны. Заболевание протекает доброкачественно, однако у больных с УЛГ чаще возникают злокачественные новообразования. Появление УЛГ связывается с интенсивной антигенной стимуляцией В-лимфоцитов, продукция иммуноглобулинов которыми нарушена. Вследствие этого происходит количественное увеличение лимфоидных клеток, проявляющееся образованием УЛГ.

УЛГ в своем развитии проходит несколько фаз, заканчивающихся фазами прогрессивной и регрессивной трансформации герминативных центров и мантийных зон лимфоидных фолликулов. Фаза прогрессивной трансформации герминативных центров является фазой риска трансформации в лимфому, фаза регрессивной трансформации – прогностически неблагоприятный морфологический признак.

Доказательством того, что ОВИД имеет врожденный характер, является развитие данной патологии у гомозиготных близнецов, когда клинические проявления возникали и развивались практически синхронно у обоих.

Синдром Вискотта-Олдрича (хроническая гранулематозная болезнь) связан с мутацией гена WASP и характеризуется экземой, тромбоцитопенией, аутоиммунными процессами, инфекционными осложнениями и часто злокачественными опухолями. Тип наследования - сцепленный с полом, рецессивный. Болеют только мальчики, продолжительность жизни которых редко превышает 10 лет. К летальному исходу приводят инфекции, геморрагии или злокачественные лимфомы.

Иммунный дефект проявляется как в недостаточности антителообразования, так и в нарушении клеточного иммунитета. Наиболее характерно уменьшение концентрации IgM. Значительно реже снижается синтез IgG. Уровни IgA и IgD иногда повышены. Содержание IgA и IgG может быть нормальным, однако активный синтез иммуноглобулинов может маскировать их ускоренный распад. Концентрация IgE у боль-

шинства больных значительно превышает норму, как правило, более чем в 100 раз. Выработка антител при антигенной стимуляции может колебаться от незначительной до повышенной. Оценка кожных проб обычно затруднена из-за экзантемы.

Главная причина иммунодефицита – нарушение функции вилочковой железы. При этом ее морфологическая картина не отличается от нормы. В селезенке и лимфатических узлах количество лимфоцитов умеренно снижено. Отмечается усиленная гиперплазия ретикулярных клеток. Согласно современным представлениям, неспособность макрофагов перерабатывать определенный антиген может быть причиной нарушения иммунного ответа на этот антиген. Данный дефект проявляется в особой степени, когда в организм поступают полисахаридсодержащие антигены. Это относится и к веществам группы крови человека А и В, Vi-антигену Salmonella и другим. С помощью этого факта можно объяснить преимущественный дефект IgM. Существует следующая гипотеза: дефект при синдроме Вискотта-Олдрича проявляется в готовности к развитию иммунологической толерантности.

Лечебный эффект отмечается при использовании заместительной терапии, причем если период жизни гомологичных тромбоцитов принять за норму, то период жизни аутологичных тромбоцитов значительно сокращен. Более надежным способом лечения является трансплантация костного мозга, которая способствует и восстановлению нормального количества тромбоцитов.

Атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар). Это относительно редкое заболевание впервые описал Louis Bar в 1941 г. Оно характеризуется прогрессирующим нарушением координации движений (атаксия), дебильностью, телеангиоэктазиями (глаза, кожа), замедленным развитием и в 70-80% случаев инфекционными процессами, главным образом дыхательных путей. Нередко развиваются опухоли (42% – неходжкинские лимфомы, прежде всего с крупными клеточными ядрами).

До 1978 г. было описано около 400 случаев заболевания, при этом не все описания давали полную клиническую картину. Довольно часто болезнь проявляется в возрасте от 3 до 15 лет. Смерть ребенка наступает внезапно и без видимых причин, между тем летальный исход обычно вызывают инфекции и злокачественные новообразования, которые сопутствуют иммунодефициту. Больные редко достигают возраста 20-30 лет. У девочек часто регистрируют агенезию яичников, у мальчиков – гипоплазию яичек.

В то время как неврологические и сосудистые расстройства известны уже давно, описания иммунных нарушений появились значительно позднее. Обычно это комбинированный дефект. Т-клеточный иммунодефицит отмечен у 60-80% больных: снижен ответ культивируемых лимфоцитов как на неспецифический митоген ФГА, так и на специфический стимул (антигены). Определение концентрации иммуноглобулинов

показало в 75% случаев резкое снижение уровней IgA и IgE. У некоторых больных были выявлены значительное снижение синтеза и сокращение периода полураспада Ig A. В качестве одной из причин селективного дефицита IgA называют выработку анти-IgA антител. В отдельных случаях вилочковая железа полностью отсутствует, в других – напоминает эмбриональное состояние.

Дефицит IgA объясняется не отсутствием соответствующего структурного гена, а блоком клеточного созревания. Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что нарушение синтеза ДНК происходит в результате аномалии в 14-й и 7-й хромосомах (участки 14q и 7q). Эти локусы контролируют синтез α- и β-цепей Т-клеточного рецептора, а также тяжелых цепей α-иммуноглобулинов. У 25% больных наблюдают удвоение числа хромосом и полиплоидию. Можно допустить, что следствием нарушения процессов репарации ДНК и клеточного созревания (прежде всего в тимусе) является утрата цензорной функции и манифестация вышеуказанного иммунодефицита.

Врожденная аплазия вилочковой железы (синдром Ди-Джорджи). В основе данного синдрома лежит гипо- или аплазия стромальных элементов вилочковой железы. Речь идет о нарушении эмбрионального развития в области 3-й и 4-й жаберных дуг. Семейных форм этого заболевания не отмечается.

Характерными клиническими признаками являются пороки развития, такие как волчья пасть, аномалия дуги аорты или симптомы, развившиеся в результате аплазии паращитовидных желез (тетания). Особенно выраженные аномалии у детей заканчиваются летальным исходом, обычно до диагностики иммунологичеекой недостаточности. Синдром Ди-Джорджи проявляется в виде частых инфекционных осложнений. Содержание лимфоцитов в периферической крови или уменьшено, или соответствует норме. Практически у каждого снижена функциональная активность лимфоцитов (отсутствие ответа на стимуляцию антигеном или митогеном ФГА). Большей частью речь идет о незрелых Т-клетках. Инкубация лимфоидных клеток in vitro с препаратом, полученным из вилочковой железы, а также введение его in vivo могут способствовать восстановлению иммунологической компетенции клеток. Концентрации иммуноглобулинов различных классов находятся в нормальных пределах.

До сих пор не установлена локализация дефекта, приводящего к развитию этой картины заболевания. Предполагается, что процесс происходит в периферических органах иммунной системы и дефект не столь радикален. Это подтверждает хороший эффект трансплантации эмбриональной вилочковой железы, в результате чего уже через 6-48 часов отмечалось восстановление показателей иммунного ответа.

9.4 ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Вторичные иммунодефицита (ВИД), или приобретенные, – это нарушения иммунной системы, которые обычно развиваются в позднем постнатальном периоде. ВИД характеризуются изменением величин показателей иммунной системы в границах физиологических колебаний нормы реакции, очень часто с преобладанием активационных процессов. Они представляют собой не генотипическую, а фенотипическую изменчивость.

Одним из примеров может служить синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). ВИД может развиваться после рентгеновского облучения, длительного применения кортикостероидов, цитостатиков, после травм или массивных хирургических вмешательств. Ряд исследователей вторичными называет иммунодефициты, при которых повреждение иммунной системы является вторичным, то есть нарушения иммунитета развиваются вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания почек и печени, злокачественные новообразования и др.). Такие формы ВИД, как правило, являются транзиторными, и при устранении вызвавшей их причины в большинстве случаев происходит восстановление иммунитета. Некоторые формы ВИД характеризуются отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунологической реактивности. В таких случаях иммунодефициты проявляются в виде хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалитсльных процессов бронхолегочного аппарата, придаточных пазух, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей, вызванных оппортунистическими пли условно-патогенными микроорганизмами.

Оценка иммунного статуса при таких процессах может представлять некоторые трудности, прежде всего связанные с определением причинно-следственных отношений. Нередко те изменения, которые регистрируются при анализе параметров иммунной системы, являются следствием, а не причиной патологического процесса. Так, например, у лиц, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, уровень антител к основным бактериальным возбудителям этих инфекций резко повышен. Аналогичная ситуация наблюдается у больных СПИДом, имеющих инфекционные осложнения со стороны респираторного тракта. Естественно, что повышение титров антител к возбудителям респираторных инфекций как у часто и длительно болеющих, так и у больных СПИДом является следствием активации иммунной системы в результате инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте. В то же время у больных хроническими заболеваниями бронхолегочного аппарата часто наблюдается понижение общего уровня Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Анализ этих измене-

ний, без сомнения, представляет определенный интерес, но и в данном случае трудно сказать, являются ли они следствием или причиной патологического процесса.

Другой трудностью при оценке иммунного статуса у больных с хроническими инфекционно-воспалительными процессами является выбор адекватного методического подхода и адекватного материала для исследования. Хотя достижения теоретической и клинической иммунологии необычайно велики, необходимо признать, что мы еще мало знаем о функционировании иммунной системы в целом и о конкретной взаимосвязи между развитием тех или иных заболеваний и нарушением звеньев иммунитета. В связи с этим нередко при использовании стандартных методов оценки фагоцитоза, Т- и В-систем у больных с хроническими инфекционно-воспалительными процессами врач не получает убедительной информации о нарушении иммунитета. Так, например, при определении иммунного статуса по указанным выше параметрам у больных с хроническими заболеваниями придаточных околоносовых пазух существенных отклонений не выявляется. Аффинность антител у значительной части больных существенно снижена, а низкоаффинные антитела малоэффективны в элиминации возбудителя из организма. Это может быть одной из причин хронизации инфекционного процесса. Клинически имеются отчетливые признаки нарушения иммунной системы, но они не всегда убедительно подтверждаются с помощью иммунологических лабораторных методов исследования.

В связи с этим предлагается рассматривать хронические, рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся традиционному лечению инфекционно-воспалительные процессы самых различных локализаций, выявляемые у взрослых больных, как проявление вторичного иммунодефицитного состояния вне зависимости от того, обнаружены или нет изменения в иммунной системе с помощью использованных в данной лаборатории тестов. И если нарушения в иммунной системе не выявлены, то это может быть обусловлено неадекватным методическим подходом или невозможностью идентифицировать имеющийся дефект. Примером последнего служит дефект адгезии лейкоцитов, обнаружение которого стало возможным только благодаря открытию молекул адгезии и получению к ним моноклональных антител.

Можно предположить, что в основе многих, а может быть практически всех, клинических форм ВИД, проявляющихся у взрослых в виде повышенной инфекционной заболеваемости, лежит первичная иммунологическая недостаточность какого-то компонента иммунной системы, скомпенсированная до определенного времени за счет нормальной или высокой функциональной активности других ее компонентов. Подтверждением такой возможности может служить общий вариабельный иммунодефицит, чаще всего проявляющийся хроническими рецидиви-

рующими инфекциями бронхолегочного аппарата, придаточных пазух носа вследствие пониженного уровня всех классов иммуноглобулинов. У этого заболевания имеются два пика: первый развивается между 6 и 10 годами, второй – в интервале 26-30 лет, причем до развития заболевания эти больные являются практически здоровыми людьми.

Вторичный иммунодефицит – это клинико-иммунологический синдром характеризующийся приобретенной неспособностью организма обеспечить иммунологическую адаптацию и защиту.

9.5 ИММУННЫЕ КОМПОНЕНТЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ВЫСОКИХ СПОРТИВНЫХ НАГРУЗКАХ

На современном этапе развития физиологических наук принято рассматривать иммунную систему в качестве всеобъемлющего рецепторного органа, который распознает и сортирует внешние и внутренние антигенные сигналы разной природы, передает значительную по объему информацию как по нервным волокнам, так и через кровоток в стратегически рационально расположенные органы иммунитета, используя многочисленные комбинации клеточных и гуморальных факторов с участием гормонов. ЦНС, в свою очередь, получив и обработав сигнал, оказывает влияние по типу обратной связи на регуляцию иммунологической реактивности и гормонального фона.

Иммунологическая реактивность – это способность иммунной системы сохранять функцию иммунологического надзора при изменении внешних или внутренних условий. Нарушение этой функции в зависимости от выраженности количественных и качественных характеристик иммунологических параметров следует рассматривать как иммунодефицит. Большое количество причин, приводящих к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, затрудняет их классификацию.

В настоящее время в клинической медицине существует целый ряд классификаций вторичных иммунодефицитных состояний по тяжести и течению, по принципу их причинности и т.д. К сожалению, использовать эти классификации при спортивных стрессорных иммунодефицитах в полном объеме не представляется возможным из-за целого ряда установленных нами существенных отличий от вторичных иммунодефицитных состояний, которые встречаются в клинике внутренних болезней. К этим отличиям относятся множественность регистрируемых изменений во всех звеньях иммунной системы (клеточном, гуморальном и секреторном), глубокие метаболические сдвиги, сопровождающиеся выраженным дисбалансом нейроэндокринной системы, особенно на фоне недостаточности белков, жиров и углеводов, микроэлементов и витаминов. Не так давно нами доказана и энзимная недостаточность у высококвалифицированных спортсменов.

Вместе с тем сегодня назрела настоятельная необходимость в классификации иммунодефицитных состояний у спортсменов, которая обусловлена следующими причинами:

- срыв иммунологической адаптации и сопряженные с этим заболевания закономерно диагностируются примерно у 40% высококвалифицированных спортсменов на высоте спортивной формы. Возникающая заболеваемость не зависит от национальной и расовой принадлежности спортсмена, мест и времени проведения соревнований, условий тренировок и может, с нашей точки зрения, рассматриваться как «болезнь адаптации», т.к. в ее основе лежит единый общебиологический механизм;

- классификация спортивных иммунодефицитов позволила бы выявить конкретные мишени, на которые преимущественно необходимо воздействовать с целью профилактики и коррекции срыва адаптации;

- для классификации возникающих вторичных стрессорных иммунодефицитов при спортивной деятельности накопилось достаточно научных данных.

Такая классификация позволила бы непротиворечиво объяснить все более нарастающие разногласия в мнениях авторов о том, какое звено иммунной системы является наиболее уязвимым и первым испытывает «проблемы» при снижении иммунокомпетентности организма.

С такого рода разногласиями ученые-исследователи сталкивались более 25 лет назад, когда анализировали имеющиеся в литературе данные о влиянии спортивных нагрузок на иммунитет. Тогда одни авторы считали, что при спортивной тренировке показатели иммунитета повышаются, другие отмечали их снижение, третьи вообще не наблюдали динамики и т.п. Анализ этих публикаций показал, что при оценке состояния иммунной системы в процессе тренировок и соревнований был допущен ряд методологических и методических ошибок, которые делали приведенные в литературе данные практически несопоставимыми.

Методологическая ошибка заключалась в том, что состояние иммунной системы изучалось изолированно, как будто бы она является автономной. В организме существует единая регуляторная сеть, основными составляющими которой являются функционирующие во взаимодействии нервная, эндокринная и иммунная системы, и поэтому решение проблем иммунных реакций нужно искать в треугольнике, образованном этими системами.

Методические ошибки были в том, что состояние иммунитета оценивалось отдельными, зачастую несопоставимыми параметрами, без учета объема и интенсивности нагрузки, возраста, стажа и квалификации спортсмена, периода годового тренировочного цикла и соревновательной деятельности. Устранение этих противоречий впервые позволило установить основные закономерности функционирования

иммунной системы у высококвалифицированных спортсменов, определить причинно-следственные связи и основные механизмы возникающих спортивных иммунодефицитов, названных стрессорными, наметить этиопатогенетические принципы их профилактики и коррекции.

В настоящее время имеет значение выявление общей тенденции к адаптации иммунной системы человека к физическим нагрузкам. Определенная динамика изменений иммунологического статуса спортсменов в зависимости от физических нагрузок явилась основанием для выделения по крайней мере четырех фаз.

Фаза мобилизации характеризуется повышением некоторых иммунологических показателей, свидетельствующих, в частности, об общей мобилизации физиологических резервов. Количество острых респираторных заболеваний уменьшается до минимума, значительно улучшаются общее самочувствие и работоспособность.

Фаза компенсации отмечается в период увеличения интенсивности нагрузок. Основные эффекты заключаются в компенсаторном повышении одних иммунологических показателей при снижении других. Имеется тенденция к падению большинства иммунологических реакций. Физиологическая защита еще остается практически на том же уровне из-за выраженной мобилизации резервов иммунологических механизмов, и поэтому заболеваемость достоверно не отличается от таковой в предыдущей фазе.

Фаза декомпенсации наблюдается в период высоких нагрузок – 80-90% от максимума при большом объеме работы. Ее основное отличие – в резком снижении всех иммунологических показателей. Особенно резко изменяются показатели местного иммунитета. Физические резервы иммунной системы находятся на грани истощения. Заболеваемость в этой фазе достигает своего пика. Организм находится в состоянии иммунологического риска, т.к. возникает вторичный иммунодефицит

Фаза восстановления наблюдается в послесоревновательном периоде, в момент значительного снижения физических нагрузок, а также в начальные периоды последующих тренировочных циклов. Показатели иммунологического статуса постепенно возвращаются (или почти возвращаются) к исходным уровням.

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что причиной срыва адаптации у спортсменов являются физический и психоэмоциональный стрессы, находящие свое непосредственное отражение в иммунных реакциях организма. Стресс является основным биологическим механизмом повышения работоспособности спортсмена, но в случае, если он превышает уровни резервных возможностей (по Г. Селье – адаптационной энергии) для адекватного ответа, происходит острый срыв адаптации или стресс приобретает хронический характер. В том и в другом случае адаптационные процессы нарушаются. Наиболее раннее отра-

жение подобной дисфункции – нарушение иммунитета. Согласно теории Селье, комплекс реакций организма на стресс составляет общий адаптационный синдром. Ученый выделил в нем 3 стадии: тревоги (активизации), резистентности и истощения.

За почти 60-летнюю историю интенсивного изучения синдрома Селье специалисты разного профиля в описательную часть трех стадий его развития не внесли существенных поправок, но это не значит, что теория Селье не встречала резких возражений со стороны оппонентов. Специалисты многих медицинских и биологических дисциплин вносили свое видение в проблему, дополняли ее новыми фактами, формулировали новые определения, создавали оригинальные классификации с учетом индивидуальных, видовых, популяционных, эволюционных и целого ряда других факторов.

Г. Селье, создавая свою концепцию, не избежал ряда методологических ошибок. В частности, в настоящее время понятно, что в системную реакцию стресса через вегетативную нервную систему и гипоталамо-гипофизарный аппарат вовлекаются многочисленные функциональные системы гомеостатического и тканевого уровня, а не только ось гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников, как считал автор.

На новом витке проблемы методологической ошибкой было бы полностью отождествлять три стадии стресса по Селье с выявленными нами фазами реагирования иммунной системы на спортивную деятельность.

Основные различия касаются оценки стадии компенсации, которая принципиально отличается от стадии «резистентности» по Селье. Согласно мнению автора адаптационного синдрома, в этот период могут развиваться экономичные и устойчивые адаптационные механизмы, стрессоры становятся вполне адекватными приспособительным возможностям человека. В свое время оппоненты указывали, что это механическое толкование резистентности организма как суммы реактивности его отдельных клеток или их групп.

Фаза «компенсации» – это нарастающая разнонаправленность целого ряда иммунологических показателей, пусть вначале и без срыва адаптационных механизмов, что совсем не тождественно ситуации «stedi-steit». В этой фазе функцию нарушенного звена иммунитета берут на себя другие звенья, но это всегда сопряжено со значительным напряжением, а в дальнейшем, как показывает наш опыт, и возможным истощением резервов системы в целом.

Один из виднейших отечественных иммунологов Р.В. Петров в книге «Я или не Я» сравнил работу иммунной системы с подвижными модерными скульптурами, получившими название «мобили». Скульптура представляет собой систему коромысел, закрепленных на потолке без соблюдения центра тяжести, она уравновешена причудливыми грузами. Любое прикосновение к скульптуре приводит в движение всю систему.

Иммунологи восприняли это сравнение и используют эту аллегорию в научной литературе. Поэтому фаза «компенсации» – это нарастающая нестабильность и сбои в функционировании иммунной системы, которая в отличие от фазы Селье, хотя и отражает степень устойчивости адаптационных механизмов, может нарушать мультипараметрические взаимосвязи как внутри системы, так и в процессе ее внешних взаимодействий.

Концептуальные представления, а также практический опыт многолетнего анализа свыше 2500 случаев иммунодефицитных состояний у спортсменов позволяют впервые предложить классификацию спортивных стрессорных иммунодефицитов, основанную на механизмах и времени их возникновения.

Исходя из этого классификатора можно говорить по крайней мере о трех типах иммунодефицитных состояний, сопутствующих спортивной деятельности.

Первый из них связан преимущественно с сорбционным механизмом возникновения и подробно исследован нами при изучении «феномена полного исчезновения иммуноглобулинов и нормальных антител». Изучение заболеваемости среди участников Олимпийских игр свидетельствует, что отклонения в состоянии здоровья были обнаружены более чем у 1/3 атлетов. Это помешало им принять участие в соревнованиях и принять старт из-за болезненного состояния. В 1979 г. в СССР в течение предстартового периода и во время Олимпийских игр в 1980 г. изучали причины заболеваемости у спортсменов на пике их спортивной активности, в результате чего был открыт феномен исчезновения иммуноглобулинов (Б.Б. Першин и соавт., 1981, 1994). Анализ результатов обследования 350 спортсменов экстракласса продемонстрировал, что среди людей с выявленной иммуносупрессией у определенной части атлетов была зарегистрирована особая форма вторичного иммунодефицита, при которой один из классов иммуноглобулинов не мог быть определен в сыворотке: IgA не был обнаружен у 5 (1,42%), IgG – у 3(0.86%) и IgM – у 4 (1,14%) спортсменов. Иммуноглобулины различных классов не определялись в диапазоне от 0,85 до 9,14% случаев. Этот вариант иммунодефицита имел место через некоторое время или сразу после окончания соревнований. Полное восстановление исходного уровня содержания происходило в сроки от 21 до 27 дней. В среднем длительность нормализации составляла: для IgA – 21 ±3,6, для IgG – 25,3±1 и для IgM – 27,1 ±2,3 дня.

Феномен исчезновения иммуноглобулинов в ответ на физическую нагрузку был воспроизведен в условиях эксперимента на животных. Экспериментальные данные оказались сходными с теми, которые были получены у людей.

Использование различных вариантов дезорбции позволило полу-

чить реальное количество иммуноглобулинов из различных клеток крови и у спортсменов, и у экспериментальных животных. Эти наблюдения дали возможность сделать предположение о том, что сорбционный механизм может играть заметную роль в развитии вторичных иммунодефицитов. Усиление сорбции различных классов иммуноглобулинов происходит в человеческом организме с возрастом, под влиянием стресса, хронических неспецифических легочных заболеваний и патологических аутоиммунных, иммунокомплексных и онкологических процессов.

При анализе сывороточных белков глобулиновой фракции обнаружено, что в результате напряженных упражнений колеблется концентрация иммуноглобулинов. Например, в момент старта у марафонцев концентрация сывороточного иммуноглобулина возрастает и в дальнейшем достоверно снижается.

Таким образом, концентрация сывороточных иммуноглобулинов под влиянием напряженных физических тренировок значительно снижается, что может быть обусловлено их сорбцией на форменных элементах крови и других клетках организма.

В начале 80-х годов XX века были опубликованы результаты, подтверждающие, что уровень иммуноглобулинов и нормальных антител в слюне у спортсменов во время соревнований значительно снижен. Б.Б. Першин с соавт. (1981) описали ситуацию снижения уровня иммуноглобулина у борцов – участников Олимпийских игр в СССР, а T.B. Tomasi с соавт. (1982) обнаружил то же у квалифицированных лыжников. В слюне, так же как и в сыворотке крови, феномен исчезновения иммуноглобулинов и естественных антител хорошо выявляется.

Иммунодефицит, который развивается после физических упражнений, приводит к увеличению заболеваемости, и диагностический мониторинг иммуноглобулинов в секретах позволяет получить ценную информацию спортсменам, тренерам и врачам. Заболеваемость у спортсменов по сравнению с людьми, мало занимающимися спортом или вообще не занимающимися физическими упражнениями, значительно выше. Иммуномониторинг атлетов показал, что снижение уровня IgA в слюне и частота ОРЗ зависят от величины и продолжительности физической нагрузки. Изучение иммуноглобулинов в слюне продемонстрировало связь (звено) между секрецией и сывороточными иммуноглобулинами. В слюне так же, как и в сыворотке крови, иммуносупрессия развивается до полной недостаточности иммуноглобулинов у определенной части спортсменов.

Описаны метаболические (клеточные) механизмы возникновения данного «феномена…» (Р.С. Суздальницкий, 2004). Чрезвычайные нагрузки приводят к накоплению в крови больших количеств промежуточных продуктов обмена – лактата и мочевины, вследствие чего происходят значительный сдвиг кислотно-щелочного равновесия в кислую

сторону и существенный подъем температуры. Это служит пусковым механизмом активации ряда ферментов, в том числе протеаз, способных разрушать на мелкие фрагменты структуру иммуноглобулиновых молекул, что приводит к снижению их уровней. Параллельно с изменением pH происходит усиленный выброс иммунотропных гормонов, которые могут связываться с альбумином и глобулинами. Этот процесс сопровождается дальнейшим снижением уровня иммуноглобулинов. Отмеченные выше изменения оказывают действие на проницаемость биологических мембран, в том числе в органах выделения: почках, легких, кишечнике. Результатом этого является увеличение экскреции белков плазмы и ее фрагментов с мочой и т.д. Полная элиминация иммуноглобулинов из сыворотки происходит в результате их сорбции (фиксации) с многочисленными рецепторами, в том числе с Fe на клетках крови и других клеточных образованиях организма, усиленная экскреция которых обусловлена указанными выше нарушениями гомеостатических параметров внутренней среды организма.

Если учесть, что в различных по своей природе сорбционных процессах могут принимать участие и многие клеточные элементы крови: эритроциты, тромбоциты, эозинофилы и другие, у которых также имеются Fe-рецепторы, то механизм связывания иммуноглобулинов и нормальных антител и последующая их элиминация из сыворотки крови находят свое полное объяснение.

Таким образом, сорбционный механизм связывания иммуноглобулинов с многочисленными дополнительными рецепторами на клеточных элементах крови, в том числе и с Fe-рецепторами, усиленная экспрессия которых обусловлена резкими изменениями содержания гормонов, кислотно-щелочного равновесия и активированных протеаз, а также установленным нами ранее возникновением большого количества универсальных розеткообразующих клеток, является, по-видимому, одним из главных механизмов быстрой элиминации иммуноглобулинов из циркуляции.

Вместе с тем этот феномен имеет, по-видимому, и пролонгированный эффект. Не вызывает сомнения, что связывание циркулирующих иммуноглобулинов с клеточной мембраной способно значительно менять функциональную активность иммунокомпетентных клеток, т.к. существенно снижает их активность.

Быстрая, иногда в течение 1-2 ч, элиминация циркулирующих иммуноглобулинов из биологических жидкостей (крови и биологических секретов) и длительное угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток способствуют формированию вторичного иммунодефицитного состояния, что проявляется в значительном увеличении заболеваемости у спортсменов на пике спортивной формы и в период ответственных соревнований.

Этот тип формирования иммунодефицитного состояния назван «быстрым».

Другой тип иммунодефицитов связан с длительно сохраняющейся фазой «компенсации». Основные эффекты в этой фазе заключаются в нарастающей разнонаправленности иммунологических показателей – снижением одних и компенсаторным повышением других.

Изучение клеточного компонента иммунной системы у спортсменов продемонстрировало значительное снижение количества иммуноцитов, особенно $CD4^{+}$ Т-клеток с хелперной функцией на фоне увеличения количества натуральных киллеров CD16+ и CD8+. Предполагают, что постнагрузочная лимфопения может быть связана с апоптической гибелью лимфоцитов. Изучение программированной клеточной гибели у спортсменов является приоритетным направлением, так как нарушение этого механизма может являться началом развития многих патологических процессов, прежде всего формирования иммунодефицитных состояний. В-лимфоциты обладают относительно высокой устойчивостью к физическим нагрузкам. Физическая нагрузка может давать повышение количества моноцитов периферической крови.

Определенные типы физической нагрузки у человека и экспериментальных животных являются причиной усиления функций макрофагов, таких как хемотаксис, адгезия, фагоцитоз и устойчивость к опухолевому росту.

В 1983 г. J.G. Cannon и M.J. Kluder опубликовали первые результаты исследований реакций цитокинов на физические упражнения. В этих исследованиях была выявлена тесная корреляция между креатинкиназой и ИЛ-1, а влияние нагрузки было устранено с помощью лечения антителами к ИЛ-1.

Исследователи цитокинов представили доказательства, что физические упражнения приводят к существенным изменениям в их количественном содержании, особенно ИЛ-6, локальный синтез которого связан с повреждением мышечной ткани. Динамика производства цитокинов в определенной степени характеризует ответ иммунной системы на возросшую физическую активность и направлена на потенциальное увеличение воспалительных процессов в костно-мышечной системе.

Исследование механизмов данного процесса показали, что наряду с вышеописанными вариантами изменений иммунного статуса происходит снижение содержания общего белка сыворотки крови, главным образом за счет альбуминов. Несколько повышается глобулиновая фракция, так же как JgA по сравнению с JgG и JgM. Происходит перестройка белкового обмена на катаболический путь. Имеется тенденция к падению всех иммунологических реакций, за исключением бактерицидной активности сыворотки крови и комплемента, которые, как и бактерицидные свойства слизистых оболочек, возрастают. Выраженные измене-

ния в Т и В системах иммунитета еще не диагностируются, однако, по данным В.М. Шубика и М.Я. Левина, даже при этом может отчетливо возрастать выработка аутоантител к собственным соединениям организма, обладающим антигенными свойствами. Это может расцениваться не только как признак высокой потенции иммунной системы, важный при различных заболеваниях, но и как вариант аутоагрессии, которая может вызывать в последующем серьезные повреждения собственных тканей и органов с переходом в патологический процесс.

Иммунодефицит – это всегда сбой или поломка в одном или нескольких звеньях иммунитета (клеточном, гуморальном, местном). Именно поэтому нарастающую разнонаправленность целого ряда иммунологических показателей, возникающих в фазе компенсации, пусть вначале и без срыва адаптационных механизмов, нельзя не рассматривать как сбой системы, то есть как скрытые (до определенного времени) иммунодефициты. В этой фазе функцию нарушенного звена иммунитета берут на себя другие звенья, но это всегда сопряжено со значительным напряжением, а в дальнейшем и возможным истощением резервов системы в целом.

Поэтому снижение трех или более иммунологических показателей в фазе компенсации, при которых описанные выше изменения проявляются достаточно четко, предложено оценивать как «скрытые» иммунодефициты. Эта фаза нередко бывает растянута во времени и зависит как от силы и продолжительности стрессорного воздействия, так и от адаптационных и резервных возможностей иммунной системы конкретного спортсмена, нередко генетически обусловленной.

Третий тип иммунодефицитных состояний можно назвать «медленным». Он связан с дальнейшим нарастанием негативных процессов, начавшихся в фазе компенсации, и заканчивается срывом в одном или нескольких звеньях иммунной системы. При исследовании клеточных факторов иммунитета начинает регистрироваться резкое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Нами впервые показано, что исчезает пул нулевых лимфоцитов и нейтрофилов с превращением всего их числа в розеткообразующие клетки (РОК). Изменение нормального функционирования лимфоцитов, заключающееся в извращении их метаболизма, структурных нарушениях в мембранах этих клеток и их органеллах, обнаружено и при других экстремальных воздействиях: гипоксии, гипокинезии, высокой температуре, космических полетах, что свидетельствует об однотипности изменений структур и функций на клеточном, субмолекулярном и молекулярном уровнях, независимо от природы действующего фактора (стрессора).

Биологическое значение феномена возникновения большого количества универсальных розеткообразующих клеток в период мышечно-эмоционального стресса может заключаться в двух механизмах: быстрой

элиминации циркулирующих иммуноглобулинов из биологических жидкостей (крови и биологических секретов) и длительном угнетении функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Оба механизма способствуют формированию вторичных иммунодефицитов.

Дополнительным фактором срыва иммунологической адаптации является феномен исчезновения пула нулевых клеток и превращения всего их количества в розеткообразующие клетки, что можно расценивать как исчерпание последних клеточных резервов иммунитета в процессе стресса.

При продолжающемся воздействии экстремального фактора возможен срыв в любом из наиболее уязвимых для конкретного организма звеньев иммунной системы (в клеточном – с нарушением Т- и В-систем и их взаимодействия, интерфероновом статусе и т.д.), что и регистрируют многие авторы, определяя по этому «срезу» первичные опознавательные знаки возникающего иммунодефицитного состояния.

Между тем считается, что это уже заключительная фаза дисбаланса регуляторных механизмов иммунитета с истощением адаптационных резервов, разрывом связей между отдельными ее параметрами и системами в целом.

«Быстрый» вариант иммунодефицита наиболее характерен для видов спорта, где превалирует скоростно-силовая работа на высоких пульсовых режимах, «медленный» – для видов спорта с преимущественным преобладанием выносливости при более умеренных значениях пульса. При этом оба типа стрессорного спортивного иммунодефицита характеризуются отсутствием первичного иммунного ответа. Закономерности возникновения определенного типа иммунодефицита у конкретного спортсмена в процессе спортивной деятельности нет. При различных условиях тренировки и соревнований, ряде внешних, а также внутренних физиологических причин у атлетов встречались все три вида иммунологической недостаточности.

Предложенная классификация стрессорных иммунодефицитных состояний при спортивной деятельности в определенной степени условна, поскольку речь идет о многокомпонентной системе, многоканальных афферентных приводах, о различном во времени взаимодействии регулирующих и исполнительных элементов, сложном гомеостатическом защитном механизме, которым являются функционирующие во взаимодействии иммунная, нервная и эндокринная системы.

Явное превалирование снижения уровня иммуноглобулинов и нормальных антител (90% и более) над клеточными факторами может свидетельствовать о преимущественно сорбционном механизме «быстрого» развития иммунодефицита, а возможное нарушение клеточных факторов в этот период чаще носит, по нашему опыту, транзиторный характер.

Нарушение Т- и В-систем, многих параметров местного иммуно-

нитета развивается обычно в фазе «медленных» иммунодефицитов. Снижение трех и более параметров при некотором повышении других в фазе компенсации свидетельствует об опасности «скрытых» иммунодефицитов.

Это дает возможность обосновать и разработать этиопатогенетические принципы коррекции преимущественно того или иного типа возникающего дисбаланса иммунитета, что может снять противоречия в существующих ныне подходах к этому вопросу.

Спортивные стрессорные иммунодефициты специфичны, поскольку помимо множественных нарушений иммунного статуса отмечаются еще и изменение нейроэндокринной регуляции и нехватка необходимых пищевых пластических веществ, включая минеральные вещества, витамины, микроэлементы и прочее. Хороший профилактический эффект, в частности, в фазе «компенсации» получен от комплекса иммуномодулирующих препаратов: адаптогенов, поливитаминов, микроэлементов, препаратов легкоусвояемых белков, иммуноактивных метаболитов. Этот вид иммунной профилактики и иммунореабилитации назван экстраиммунным типом модуляции, т.к. в нем использованы препараты, действие которых непосредственно не направлено на различные звенья самой системы иммунитета.

В случае быстроразвивающихся иммунодефицитов с превалированием сорбционного механизма препаратом выбора могут быть полиэнзимные смеси. В специально проведенных экспериментах установлено, что в отличие от многих других полиэнзимные препараты могут значительно снижать сорбцию иммуноглобулинов на форменные элементы крови за счет ослабления связей в рецепторном звене, а в случае сорбирования в определенной мере способствовать их десорбции.

При нарушениях, выявленных в клеточном и других звеньях иммунитета, наряду с экстраиммунным комплексом возможно использование препаратов прямого, т.е. интраиммунного, действия, направленных прямо на иммунокомпетентные клетки и кооперативные процессы (тактивин, миелонид, интерлейкины, нейропептиды, препараты интерферона и др.).

Однако наибольший эффект для профилактики срыва иммунологической недостаточности был получен при использовании разработанного и запатентованного препарата аутокрови.

Фармакологи разделяют лекарственные вещества на ксенобиотики (ксенос – чужой) и лекарства, полученные из организма человека. Первый перечень очень велик и нарастает с каждым годом. Второй весьма мал, потому что реализация многих идей получения лекарства по этому пути наталкивается на большие трудности. В данном случае идея такого препарата заключается в попытке максимально стимулировать внутренние ресурсы организма назначением «своеродных» (по Р.В. Петрову) веществ, составляющих элементы клеток и тканей.

Уильис в книге «Биохимическая индивидуальность» пишет, что количественные и качественные различия белков, жиров, ферментов, сахаров, всей биохимической цепочки их превращения и т.д. у каждого человека делают именно это направление фармакологии одним из наиболее перспективных направлений будущего.

Препараты аутосыворотки крови в отличие от донорской крови или донорского гамма-глобулина не ведут к сенсибилизации и поэтому могут применяться многократно, что имеет первостепенное значение именно при стрессорных иммунодефицитах, учитывая практически круглогодичный календарь ответственных соревнований у спортсменов. Кроме того, у этих препаратов должны были отсутствовать побочные эффекты, связанные с токсичностью фармсредств. Естественно, препарат обладает допинговой чистотой.

Выбирая в качестве иммуностимулятора аутосыворотку крови, исходят из теоретических данных и практических разработок, свидетельствующих о значительном стимуляционном эффекте на иммунную систему низкомолекулярных белков и пептидов. Низкомолекулярные фракции были получены путем специального последовательного воздействия на высокомолекулярные белки гравитационным и другими физико-химическими методами, являющимися ноу-хау.

Анализ литературных материалов показал, что при введении низкомолекулярные белки воздействуют в двух направлениях – экстраиммунно, вызывая реакцию мобилизации иммунной системы, т.к. вначале воспринимаются как чужеродные белки (по этой же причине активируется вегетативно-гормонально-гуморальный комплекс, и в первую очередь симпато-адреналовая система); и интраиммунно, заметно активируя рецепторный аппарат лимфоцитов.

Результаты применения разработанного препарата аутосыворотки выявили его очень высокую эффективность. К преимуществам использования данного препарата относится малый молекулярный вес самого препарата (за счет низкомолекулярных белков), что, по литературным данным, снижает вероятность проявления аллергических и других побочных эффектов. Его практическое применение позволило впервые в мировой практике полностью исключить заболеваемость в некоторых сборных командах страны на Олимпийских играх в Атланте и Сиднее.

10 ФАРМАКОЛОГИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

10.1 ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В условиях спортивных перегрузок приоритетное значение приобретает комплекс патогенетически обоснованных мероприятий, объединенных понятием ***«реабилитация».***

По определению ВОЗ, реабилитация – координированное применение медицинских, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий для подготовки (переподготовки) пострадавшего на оптимальное использование его трудоспособности. Ее конечной целью является социальная интеграция спортсмена, который является объектом реабилитации, обеспечивающая успешность его профессиональной деятельности. При этом врачи проводят только медицинскую часть реабилитационной программы, которая обозначается как медицинская реабилитация. Её основой с учетом современного представления здорового образа жизни, являющегося неотъемлемой частью успеха и процветания, является восстановление максимально возможной функциональной активности.

Данное понятие вошло в медицинскую терминологию в конце 1960-х годов, когда врачи обратили внимание на необходимость продолжения лечебных мероприятий после выписки больных из стационара.

Наиболее пристальное внимание на протяжении второй половины XX века уделялось медико-биологическим средствам восстановления. Они делятся на ***физиотерапевтические методы*** (массаж, электростимуляция и ультразвук); воздействие светом (солнечные ванны, инфракрасное и ультрафиолетовое облучение); лазерное воздействие; ***бальнеогидротерапевтические методы*** (баня, сауна, различные ванны, души, лечебные грязи, морские купания); ***аэротерапевтические методы*** (оксигенотерапия – насыщение тканей кислородом как естественными способами, так и искусственными: кислородные коктейли, гипербарическая оксигенация, озонотерапия); ***аэроионотерапия*** (использование отрицательно заряженных ионов воздуха); ароматерапия (использование запахов) (О.С. Кулиненков, 2001). Использование восстановительных средств должно носить системный характер. **Под системой восстановления в спорте следует понимать комплексное использование средств различного действия, направленных на ускорение восстановительных процессов** (В.Л. Карпман, 1980).

В спорте выделяют две основные формы воздействия на всоновительные процессы – восстановление спортивной работоспособности в

процессе тренировок с большими нагрузками и соревнователыюй борьбы и восстановление спортсменов после перенесенных заболеваний, травм, физического перенапряжения. В последнем случае восстановление правильнее обозначать термином «реабилитация». Восстановление и реабилитация имеют как общие принципиальные черты, так и свойственные каждой из этих форм специфические особенности. Способы и средства восстановления спортсменов после тренировочных и соревновательных нагрузок обусловлены главным образом видом спорта, периодом и задачами тренировки, характером и продолжительностью соревнований, возрастом и уровнем подготовленности тренирующегося. Режим реабилитации целиком обусловлен состоянием здоровья спортсмена, характером и тяжестью заболевания, степенью потери тренированности.

Основные средства восстановления делятся на четыре большие группы, которые условно можно назвать: педагогические, психологические, естественные и медико-биологические (О.С. Кулиненков, 2001).

Педагогические средства восстановления – это в первую очередь грамотное планирование, рациональные организация и построение тренировочного процесса и режима спортсмена. В спорте высших достижений основой группы педагогических средств восстановления является индивидуализация процесса тренировки, а также рациональное соотношение средств общей и специальной подготовки, нагрузки и отдыха в микро-, макро- и многолетних циклах подготовки; введение специальных восстановительных циклов и профилактических разгрузок, варьирование нагрузок, условий тренировок, интервалов отдыха между занятиями и упражнениями; широкое использование переключений с одного вида упражнений на другой, с одного режима работы на другой, полноценная разминка, использование в ходе занятий упражнений для расслабления мышц, дыхательных упражнений, приемов самомассажа, оптимальная эмоциональность занятий и пр.; полноценная заключительная часть занятия – рациональный режим (особенно пред- и постсоревновательного периодов) и пр.

Под психологическими средствами понимаются те из них, действие которых направлено главным образом на восстановление нервного равновесия и устойчивости психики спортсмена в связи с высокими эмоциональными стресс-нагрузками на тренировках при выполнении объемных и интенсивных нагрузок и особенно на соревнованиях, которые сопровождаются высоким нервным и психологическим напряжением спортсменов. Эти средства классифицированы по разделам: психотерапия, психопрофилактика, психогигиена.

К психотерапии относятся коррекция режима сна – отдыха, мышечная релаксация, специальные дыхательные упражнения; к психопрофилактике – психорегулирующая тренировка (индивидуальная и

коллективная); к психогигиене – разнообразный досуг, комфортабельные условия быта, снижение отрицательных эмоций. К этой группе относится также все то, что связано с правильным педагогическим подходом тренера и врача к спортсмену как личности: щажение психики, обеспечение должного морального климата в спортивном коллективе, организация интересного отдыха, учет индивидуальных особенностей спортсмена и совместимости при комплектовании команд, расселении спортсменов на соревнованиях и т.п.

К **естественным методам восстановления** относятся рациональное питание, полноценный сон (пассивный отдых), кинотерапия – восстановление при перемене занятий (активный отдых), биоритмология – использование естественных суточных, недельных, месячных, сезонных и годовых ритмов.

Однако в настоящее время эту проблему нельзя решить только путем увеличения объема и интенсивности физических нагрузок (даже при условии постоянного совершенствования методики тренировки), так как экстенсивный рост объема и интенсивности тренировочных нагрузок может отрицательно сказаться на психическом и функциональном состоянии спортсмена, его иммунологической реактивности, привести к глубокой стадии утомления (перетренированности), к состоянию иммунодефицита и ухудшить спортивную результативность. Поэтому вопросы, связанные с проблемой восстановления как составной и неотъемлемой части тренировочного процесса, относятся к категории наиболее актуальных в спортивной науке и практике. Одним из основных современных направлений профилактики и восстановления нарушений здоровья и спортивной формы спортсменов является ***фармакологическая коррекция.***

К фармакологии восстановления работоспособности в спорте, учитывая специфику спортивной деятельности, предъявляется целый ряд требований, а именно: минимальная токсичность, возможность многократного применения, необходимое время наступления и удержания эффекта, отсутствие отрицательного эффекта в последействии.

Для восстановления умственной и физической работоспособности используют так называемые быстродействующие адаптогены, которые отличаются скоростью развития положительного эффекта (часы) и по этому параметру существенно превосходят классические адаптогены – биопрепараты растений и тканей животных *(корень женьшеня, золотой корень, элеутерококк, пантокрин).* Активирующее действие классических адаптогенов является кумулятивным и нарастает в течение дней и недель (причем первые признаки активирующего действия могут проявиться только спустя несколько часов от начала приема, это зависит от темпа всасывания в кишечнике). В случае приема настоек женьшеня и других препаратов этого ряда содержащийся в них спирт может

имитировать активирующее действие. В качестве быстродействующих адаптогенов (эффект наступает через 1-2 часа) могут быть использованы *сиднокарб, этимизол, пирацетам, мефексамид, деларгин.* Использование гормонального препарата *декса-метазона* дает в течение 1 часа выраженную активацию умственной и физической работоспособности за счет создания в организме гормонального фона, характерного для острого стресса, но после элиминации препарата наступает угнетение стрессактивированных функций. Перспективным направлением использования адаптогенов для быстрого эффекта является их сублингвальное и интраназальное введение.

Эффективными фармакологическими средствами, используемыми для восстановления умственной и физической работоспособности в экстремальных условиях, являются (В.Н. Цыган, 2000):

при эмоциональном стрессе:

- транквилизаторы *(мепробамат, феназепам, сибазон, нитразепам);*

- транквилизаторы дневного действия *(мебикар, гидазепан);*

- гипноседативные средства (феназипам, оксибутират натрия);

при остром утомлении:

- психостимуляторы (сиднокарб, элеутеррокок, китайский лимонник, бромантан, центедрин);

- тонизирующие средства (пантокрин, кофеин, сапарал);

при деятельности в экстремальных условиях:

- актопротекторы (стимуляторы и восстановители умственной и физической работоспособности) – производные тиобензимида зола (бетимил, этомерзол), этилимидазолдикарбоновой кислоты (этимозол, этиразол), триазиноиндола (тримин), изотиобарбитуровой кислоты (изотиобарбамин);

- низкомолекулярные пептиды, фрагменты и аналоги эндорфинов (даларгин);

- ноотропы (пирацетам, ацефен);

- антигипоксанты (митофен, фенибут, оксибутират натрия, Альга ювентус, Альга войма);

- антиоксиданты (токоферол, дибунол, эмоксипин);

- адаптогены (женьшень, аралия, левзея, Альга прима);

- гормоны (дексаметозон);

- энергодающие субстраты (глутаминовая и аспаргиновая кислоты, глицерофосфат кальция, панангин);

- витамины (С,А,РР,Е, рутин, группы В);

- биологически активные добавки к пище (биолан, Альга марид, Альга менс, Альга ювентус).

Арсенал средств медикаментозного воздействия на иммунную систему, представленный сегодня, достаточно обширен, а показания к их применению и оценки достигаемых результатов, декларируемые

производителями, отличаются редким однообразием и оптимизмом. В действительности же ситуация не столь радужна, поэтому выбор адекватного лекарственного препарата для иммунотерапии на практике оказывается достаточно сложной задачей. Понятно также, что практически любой лекарственный препарат, оказывающий заметное воздействие на физиологические системы организма (витамины, микроэлементы, адаптогены и тонизирующие средства), неизбежно влияет на иммунореактивность. На иммунную систему оказывают существенное воздействие даже фармакодинамические лекарственные препараты с высокой избирательностью основных эффектов (холинергичеекие, адренергичеекие, дофаминергические и другие селективные лекарственные средства). По этой причине список средств традиционной лекарственной терапии, одновременно обладающих иммунокорригирующими свойствами, весьма обширен, а для некоторых препаратов выраженность таких свойств столь значима, что изначально полученные для других целей препараты оказались широко применяемыми средствами иммунотерапии (декарис, дибазол). В еще большей степени сказанное справедливо для химиотерапевтических лекарственных средств: препаратов, воздействующих на патогенные микроорганизмы, и препаратов, применяемых для химиотерапии злокачественных новообразований. Значимая иммуносупрессия оказалась естественным компонентом биологической активности этих лекарственных соединений.

Тем не менее известны лекарственные средства, для которых воздействие на системы иммунореактивности является основным. С определенной долей условности существующие средства иммуноориентированной терапии разделяют на препараты **этиотропиой** (экстраиммунной) и **патогенетической,** или собственно иммунотерапии. Действие препаратов экстраиммунной терапии направлено на улучшение общего состояния организма и его обмена веществ, на устранение причин, вызвавших дисфункцию иммунной системы. Эти лекарственные средства называют также средствами опосредованной иммунотерапии. Они позволяют повысить естественную (неспецифическую) резистентность к различного рода воздействиям внешней среды, включая инфекционные этиопатогены. При патогенетической, или собственно иммунотерапии, применяются препараты, эффекты которых непосредственно направлены на улучшение функционирования иммунной системы. Средства патогенетической терапии используются для стимуляции или супрессии иммунореактивности, для коррекции дисбаланса различных звеньев иммунитета, для компенсации уже имеющихся нарушений иммунореактивности и для профилактики развития синдромов иммунной недостаточности.

Иммуноориентированная терапия

1 *Этиотропная терапия (экстраиммунная терапия).*

1.1 Диета и анаболические препараты.

1.2 Витаминные препараты и микроэлементы, адапгогены и стресспротекторы.

1.3 Биокорригирующие препараты (средства коррекции дисбиозов).

1.4 Антимикробные и противопаразитарные химиотерапевтические средства (острая и хроническая инфекционная патология).

1.5 Гормонотерапия (эндокринопатии).

1.6 Антигистаминные и антисеротониновые средства (аллергические состояния и заболевания).

2 Патогенетическая терапия (собственно иммунотерапия).

2.1 Иммунозаместительная терапия.

2.2 Иммунокорригируюгцая терапия:

- иммуностимулирующая;
- иммуносупрсссивная;

нммуномодулирующая.

Описанное разделение средств иммуноориентированной терапии условно, и очевидно, что препараты, действие которых направлено на нормализацию общего состояния организма, будут одновременно влиять на компоненты систем иммунореактивности (например, на иммунокомпетентные клетки), а препараты, влияющие преимущественно на иммунную систему, прямо или косвенно будут воздействовать на органы, ткани или клетки других систем организма. Так как иммунные нарушения обычно развиваются одновременно с изменением процессов метаболизма различных клеток, то их развитие обычно сопровождается формированием ряда типовых патофизиологических состояний, которые могут нормализоваться под влиянием как специфических, так и неспецифических средств иммунокоррекции. По сути, используемые подходы и конкретные средства иммунотерапии могут иметь целью замещение действия компонентов иммунной системы (иммуноинжиниринг), воздействие на иммунорегуляцию с помощью регуляторных молекул или их индукторов и фармакологическую коррекцию с помощью лекарственных препаратов.

10.2 ПОДХОДЫ И СРЕДСТВА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

1 *Замещение компонентов иммунной системы (иммуноинжиниринг):*

- трансплантация органов иммунной системы;
- трансплантация клеток иммунной системы;

- инфузия эффекторных молекул (обычно иммуноглобулины).

2 Экстракорпоральные методы воздействия на компоненты иммунной системы.

3 Воздействие на иммунорегуляцию с помощью регуляторных молекул или их индукторов:

- тимические регуляторные пептиды и их синтетические аналоги;
- миелопептиды и другие колониестимулирующие или ростовые факторы;
- интерфероны, интерлейкины, другие цитокины.

4 Фармакологическая коррекция:

- вакцины любого типа на основе этиопатогенных микроорганизмов;
- отдельные компоненты этиопатогенных микроорганизмов (обычно эндотоксины);
- синтетические лекарственные препараты.

Процедуры иммуноинжениринга применяют для лечения первичных комбинированных иммунодефицитов, когда другие подходы и методы неэффективны. Как правило, замещение компонентов иммунной системы осуществляется по жизненным показаниям. Новым направлением в развитии вариантов воздействия на иммунную систему при ее дисфункциях становятся методы экстракорпоральной иммунокоррекции, в основе которых лежит иммуносорбция – избирательное удаление из крови различных антигенов, антител, а также иммунных комплексов – компонентов иммунореактивности, чрезвычайно значимых в патогенезе различных иммунопатологических состояний. Так как замещение компонентов иммунной системы используется чаще всего в наиболее тяжелых вариантах иммунопатологии, то методы и подходы иммуноинжениринга не находят широкого применения в спортивной практике. Подробно эти способы освещаться не будут, и основное внимание будет сосредоточено на двух других вариантах, за исключением способов индукции специфической иммунореактивности с помощью вакцин или эндотоксинов микроорганизмов.

Средства собственно иммунокоррекции. Для собственно иммунотерапии применяются фармакологические средства, влияющие на восстановление гомеостаза путем целенаправленного воздействия на поврежденное звено иммунной системы. Существует большое количество разнообразных препаратов, обладающих такой способностью. По происхождению все эти вещества можно разделить на природные и синтетические. Природные вещества, в свою очередь, делят на экзогенные и эндогенные

Подавляющее большинство ***экзогенных*** веществ имеют микробное (в основном бактериальное или грибковое) происхождение. Известны также препараты растительного и животного происхождения

(экстракт коры мыльного дерева, полисахарид из проростков картофеля – вегетан, препараты из хитина ракообразных).

Вещества ***эндогенного*** происхождения обычно подразделяют на препараты иммуноглобулинов, пептидные препараты с иммунотропной активностью и цитокины. Пептидные препараты являются в основном экстрактами из органов иммунной системы (тимус, селезенка) или продуктами жизнедеятельности этих органов, а также костного мозга. Препараты из тимуса могут включать химические гормоны. Цитокины представляют собой совокупность регуляторных белков и пептидов иммунной системы. В основном цитокины продуцируются лимфоцитами и макрофагами. Для целей иммунотерапии чаще используют геиноинженерные (рекомбинантные) цитокины.

Из ***препаратов экзогенного происхождения*** наибольшее значение имеют различные бактериальные препараты. Следует отметить, что практически все вакцинные препараты проявляют свойства иммуностимуляторов, так как микробы, обитающие в организме человека и животных, являются основными естественными специфическими активаторами иммунной системы.

На ранних этапах развития методов активации иммунореактивности широко использовались компоненты микробных клеток, прежде всего анатоксины. На основе микробных препаратов были созданы некоторые иммуномодулирующие лекарства: пирогенал, продигиозан, сальмозин, рибомунил, бронхомунал.

Иммунотропное действие корректоров бактериальной природы соответствует естественной роли микроорганизмов в развитии процессов, обеспечивающих иммунореактивность. Прежде всего их потенциальные возможности воздействия на организм связаны с активацией факторов и механизмов врожденного иммунитета на внешних барьерах, а также в структурах, морфологически и функционально ассоциированных с естественными барьерами. Как известно, они включают первую линию защиты, активируя нейтрофилы, макрофаги, эндотелиальные клетки.

Иммуномодуляторы бактериальной природы будут инициировать и усиливать проявления воспалительной реакции, через выделение провоспалительных цитокинов активировать системный острофазный ответ и экспрессию молекул клеточной адгезии. Всем комплексным препаратам бактериальной природы свойственны особенности иммунотропного действия, обусловленные их многокомпонентностью. Другим существенным недостатком таких препаратов является нестандартность вызываемых эффектов.

Из импортных микробных препаратов необходимо отметить рибомунил, состоящий из рибосом Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophylus influenzae и пепти-

догликанов мембран Klebsiellae pneumoniae. Препарат вызывает активацию многих компонентов иммунореактивности (макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток), а через продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) активируют Т- и В-лимфоциты. Наиболее характерный иммунотропный эффект – стимуляция гуморального иммунитета прежде всего за счет поликлональной активации В-лимфоцитов.

Ликопид создан на основе бактериальных протеогликанов и является лекарственной формой глюкозаминилмурамилдипептида – основного повторяющегося фрагмента клеточной стенки практически всех известных бактерий. Спектр эффектов ликопида соответствует типичному действию большинства иммунокорректоров бактериального происхождения. Основная мишень его эффектов – гранулоциты и мононуклеары с функцией фагоцитирующих клеток. Не исключается вероятность прямых эффектов в отношении Т-лимфоцитов. Ликопид усиливает продукцию цитокинов, экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости и молекул адгезии на различных клетках. Его позитивные свойства проявляются при разных формах вторичной иммунной недостаточности, сопутствующей гнойно-воспалительной патологии, инфекционным хроническим заболеваниям бактериальной природы и острым вирусным инфекциям.

Популярными иммуномодуляторами постепенно становятся полисахаридные препараты из дрожжей и грибов, например лентинан. Данный препарат обладает выраженным иммунокорригирующим эффектом, повышает неспецифическую антибактериальную, антивирусную и антипаразитарную резистентность, активирует макрофаги. Другим позитивным эффектом лектинана является его способность усиливать проявления гуморального и клеточного иммунитета, в частности антителоопосредованную цитотоксичность и цитотоксичность специфических Т-киллеров.

Из препаратов растительного и животного происхождения в последние годы возрастает интерес специалистов к производным хитозана, получаемым из хитина ракообразных. Иммунокорригирующие свойства хитозана связаны с его способностью активировать макрофагальное звено иммунитета и через регуляторные эффекты макрофагов – всю систему иммунореактивности.

Наиболее распространенными ***препаратами эндогенного происхождения*** являются препараты тимуса, относящиеся к подгруппе регуляторных пептидов (РП). В основе механизма действия РП лежит их способность запускать каскад физиологических реакций, которые активируют выработку собственных эндогенных пептидов и гормонов. Активация выработки эндогенных гормонов тимуса способствует восстановлению структурно-функциональных свойств системы иммунитета и коррекции иммунных дисфункций.

Известно, что гормоноподобные вещества, секретируемые тимусом (гормоны тимуса – ГТ), влияют на Т-лимфоциты, уже прошедшие дифференцировку в тимусе: завершают созревание Т-клеток, усиливают способность Т-лимфоцитов вырабатывать ИЛ-2, ИНФ-γ,подавляют синтез ИЛ-4, тем самым дифференцируют CD4+ – субпопуляцию в направлении Th1, усиливают миграцию костномозговых предшественников в тимус. Для некоторых препаратов установлена способность повышать исходно сниженную активность регуляторных Т-клеток, функционально ориентированных на супрессию. В действии препаратов на основе пептидов тимуса отсутствует также строгая специфичность в отношении Т-клеток. В частности, продемонстрировано их влияние на макрофаги и В-лимфоциты. Крайне важным является регулирование ГТ гипоталамо-питуитарно-гонадной оси: секреции гормонов гипофиза, гипоталамуса, щитовидной железы, активности коры надпочечников и половых желез. Кроме того, ГТ обладают нейропептидной активностью. Вышеперечисленные свойства ГТ объясняют результативность их позитивного влияния на противоинфекционный, противоопухолевый иммунитет. ГТ оказывают также нормализующее влияние на аутоиммунные процессы. Они эффективны при хронических вирусных инфекциях, стрессорных воздействиях и других патологических состояниях.

Преимуществом тимических пептидов как средств иммунокоррекции является мягкость действия, а также практически полное отсутствие побочных эффектов и осложнений. Однако надежды на то, что данные препараты смогут полностью компенсировать проявления Т-клеточной иммунной недостаточности и обеспечить дифференцировку Т-клеток из костномозговых предшественников, оказались иллюзией. До сих пор в деталях неизвестен и точный механизм действия данных средств иммунокоррекции.

Комплексность эффектов гормонов тимуса оказывается и достоинством, и недостатком: обеспечивается более широкий спектр иммунотропного действия при невозможности стандартизации получаемых эффектов. Не имеет смысла применение тимических пептидов при глубоких дисфункциях иммунной системы, сопровождающих наиболее тяжелую патологию.

Многочисленными исследованиями подтверждена высокая клинико-иммунологическая эффективность биологических и синтетических препаратов тимуса: *Т-активина, тималина, тимоптина, тимогена, имунофана, тимомодулина, тимувокала, тимостимулина, тимопентина ТР-5.* В действии всех препаратов этого типа много общего. Четкие показания к использованию каждого конкретного препарата отсутствуют.

К препаратам *костномозгового происхождения* относятся стимулятор антителопродуцентов**,** *гемалин и миелопид.* В настоящее время в

клиническую практику внедрен только миелопид (В-активин). Препарат представляет собой комплекс пептидов, полученный из культуральной жидкости, в которой выращивали клетки костного мозга свиней. Миелопептид влияет на пролиферацию предшественников Т-лимфоцитов костного мозга и экспрессию дифференцировочных маркеров Thy-1, Thy-2 и Sc-1. Основной эффект препарата проявляется в его способности усиливать антителообразование при действии в продуктивную фазу иммунного ответа на зрелые антителообразующие клетки. Эффекты миелопептидов, входящих в состав препарата, проявляются в том числе через опиатные рецепторы лимфоцитов. Миелопептиды влияют на различные клетки иммунной системы, причем даже В-клеточные эффекты реализуются с участием Т-лимфоцитов. Выделение и характеристика индивидуальных пептидов позволили установить, что суммарные эффекты обеспечиваются всей совокупностью отдельных пептидов, а преобладающие в препарате пептиды являются фрагментами гемоглобина. Очевидно, эти наблюдения отражают ранее невыявленный факт участия гемоглобина в формировании микроокружения костного мозга при выработке антител во время вторичного иммунного ответа. Миелопид оказался достаточно эффективным при лечении острых и хронических вирусных, а также бактериальных инфекций, особенно на фоне иммунодефицита преимущественно гуморального типа.

К эндогенным иммуномодуляторам относятся также *цитокины* – интерфероны и интерлейкины. Из цитокинов раньше других начали применять интерфероны, и именно с ними связаны очевидные успехи цитокинотерапии. В настоящее время почти все препараты интерферонов являются рекомбинантными продуктами (Ю.В. Лобзин и соавт., 2000).

Достаточно широко используется комплексный препарат лейкинферон, который наряду с интерфероном содержит ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и другие цитокины. Из рекомбинантных интерферонов чаще других используют интерферон α. Препараты интерферонов активизируют преимущественно эффекторные функции микрофагов и лимфоцитов, повышают резистентность клеток к микробам и их токсинам, воздействуют на продукцию простагландинов, гистамиа и вызывают другие эффекты. Основными показаниями к использованию препаратов интерферонов остаются вирусные заболевания. По вызываемым эффектам к препаратам интерферонов близки индукторы интерферонов (неовир, полудан, ридоктин).

Широкое применение нашли препараты рекомбинантных колониестимулирующих факторов GM-CSF (лейкомакс, молграстим) и G-CSF (нейпоген, ленограстим), которые применяют для нормализации гемопоэза и активации миелоидно-моноцитарного звена иммунной системы.

Из препаратов интерлейкинов перспективными для целей иммунокоррекции являются некоторые рекомбинантные (полученные методами генной инженерии).

Ронколейкин – лекарственная форма интерлейкина-2 (ГИЛ-2) человека, препарат получен методами современной биотехнологии из клеток продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида Saccharomyces cerevisiae, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого ИЛ-2. Ронколейкин, являясь полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2, обладает тем же спектром биологической активности. ИЛ-2 – один из ключевых звеньев цитокиновой сети, обеспечивающей всю гамму межклеточных взаимодействий при реализации иммунореактивности. При напряжении биологических систем адаптации в ответ на воздействия возмущающих агентов любой природы (стресс, инфекция, травма) цитокиновая сеть резко активируется, что означает многократное увеличение функциональной нагрузки на ее компоненты, связанной с обеспечением адекватного гемопоэза и функций интегративных систем. В этих условиях неизбежен временный или постоянный дефицит продукции некоторых циокинов, в частности ИЛ-2 – фактора роста и дифференцнровки Т-лимфоцитов и NK-клеток. Данный цитокин помимо обеспечения клеточной составляющей иммунной реактивности участвует в регуляции процессов сопряжения факторов и механизмов естественной резистентности и адаптивного иммунитета. Он регулирует также экспрессию на мембранах клеток рецепторов ИЛ-2R, других рецепторов и молекул клеточной адгезии; продукцию самого ИЛ-2, ИНФ-γ и других цитокинов. ИЛ-2 самостоятельно (без активационного антигенного воздействия) вызывает активацию Т-лимфоцитов и NK-клеток, несущих высокоаффинный (Т-лимфоциты) и промежуточный по аффинности (NK-клетки) рецепторы одноименной специфичности. Однако большинство его эффектов связано с воздействием на предварительно активированные антителом клетки.

Основные клеточные мишени ИЛ-2 – активированные Т- и В-лимфоциты и NK-клетки. На другие типы клеток ИЛ-2 оказывает действие, опосредованное другими цитокинами. Главный эффект в отношении Т-лимфоцитов – индукция пролиферации. По некоторым данным, пролиферировать в ответ на прямое воздействие ИЛ-2 способны даже предшественники Т-лимфоцитов.

ИЛ-2 служит дифференцировочным фактором для Т-киллеров. Этот тип воздействия проявляется позже, чем ростовой эффект, и для его реализации необходимы дополнительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12). ИЛ-2 способствует проявлению функциональной активности Т-хелперными клетками, которые продуцируют IFN-γ. ИЛ-2 препятствует индукции толерантности. ИЛ-2 действует как один из ростовых факторов на предварительно активированные В-лимфоциты и усиливает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов всех изотопов. Наконец, ИЛ-2 непосредственно воздействует на моноциты, которые

экспрессируют на плазмолемме β, γ-димер рецептора ИЛ-2 и на антигенпрезентирующие клетки различных тканей. Это воздействие увеличивает интенсивность респираторного взрыва, сопровождающего активацию мононуклеарных фагоцитов, и улучшает процесс переработки и презентации антигенов. ИЛ-2 интенсифицирует также процесс образования эозинофилов и тромбоцитов, подавляя при этом эритроидный и миелоидный ростки кроветворения. В результате влияния ИЛ-2 на названные типы клеток обеспечиваются его основные регуляторные эффекты. Спектр биологических эффектов ИЛ-2 объясняет повышенное внимание специалистов к рекомбинантным препаратам этого цитокина как к потенциальным средствам иммунотерапии различных вариантов вторичной иммунной недостаточности.

Обсуждая возможность использования ГИЛ-2 в целях иммунотерапии, необходимо подчеркнуть, что применение данного цитокина не только восстанавливает количество иммунокомпетентных клеток (на уровне клеток-предшественников), но и увеличивает их функциональную активность: цитотоксичность специфических и естественных киллеров, а также активированных моноцитов; способность различных клеток к синтезу цитокинов, способность активированных плазматических клеток секретировать иммуноглобулины и, наконец, устойчивость клеток к программированной клеточной гибели – апоптозу.

Таким образом, использование для иммунокоррекции препаратов рекомбинантного ИЛ-2 позволяет влиять не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию всей системы иммунореактивности и ее взаимосвязей с другими интегративными регуляторными биосистемами. Позитивные иммунокорригирующие эффекты препарата наиболее значимы при декомпенсированных формах вторичной иммунной недостаточности, которые сопровождают наиболее тяжелую патологию. Подобные иммунодефициты обычно не поддаются коррекции традиционными иммуномодуляторами. В этих условиях ронколейкин оказывается средством иммунореабилитации.

Беталейкин – рекомбинантный ИЛ-1β – является продуктом гена человека, встроенного в геном E. Coli с использованием генно-инженерной технологии. ИЛ-1 играет большую роль в иммунных реакциях организма, принимая участие в стимуляции пролиферации и дифференцнровки лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Кроме того, он индуцирует продукцию колониестимулирующих факторов, которые играют роль факторов роста поздних предшественников гранулоцитов и макрофагов и отвечают за восстановление костномозгового кроветворения, а также являются костимулятором продукции ряда других интерлейкинов, ФНО, хемокинов.

Есть позитивный опыт применения интерферонов в спортивной медицине, но только в качестве средств лечения ОРЗ (Н.И. Львов, 2000).

В настоящее время для иммунокорригирующей терапии стали широко использовать ***химически синтезированные препараты***. Они могут быть синтетическими аналогами естественных иммуностимуляторов микробного или тимического происхождения, а также химическими веществами, не имеющими естественных аналогов, но обладающими выраженными иммуномодулирующими свойствами и не имеющими выраженных побочных эффектов. Их можно разделить на три подгруппы: аналоги препаратов природного происхождения; известные лечебные препараты разного назначения, обладающие дополнительными иммунотропными свойствами; вещества, полученные в результате направленного химического синтеза.

К химически синтезированным препаратам, аналогам гормонов тимуса, относится *тимоген* – наиболее короткий пептид тимуса, состоящий всего из двух аминокислотных остатков глютамина и триптофана (glu-trp). Тимоген проявляет свою активность в концентрациях в 1000 раз меньших, чем тималин или Т-активин. Показания к его применению практически те же, что и для других препаратов тимического происхождения.

К известным лечебным препаратам, у которых в процессе их клинического применения дополнительно выявлены иммуностимулирующие свойства, относится *дибазол* – гипотензивный, сосудорасширяющий препарат, обладающий, как оказалось, иммуностимулирующим действием.

Одним из первых и наиболее известных синтетических иммуностимулирующих препаратов является *левамизол (декарис)* серосодержащее производное имидазола. Декарис был получен как противоглистный препарат. Оказалось, что одновременно этот препарат – активный иммунокорректор, воздействующий преимущественно на Т-лимфоциты. Декарис не воспроизводит дифференцировочные эффекты тимуса, его действие скорее похоже на эффекты тимусных пептидов. Декарис повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, усиливает экспрессию мембранных структур клеток, ответ клеток на митогены с запуском процессов клеточной пролиферации и последующей выработкой цитокинов. Декарис чаще используют для терапии вторичных иммунодефицитов на фоне хронических инфекционных процессов. Показано, что декарис повышает фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов при ее нарушении, восстанавливает депрессированные функции лимфоцитов до нормы, усиливает специфическую цитотоксичность, осуществляемую лимфоцитами. К настоящему времени в мировой и отечественной практике имеется более чем 25-летний опыт применения декариса при различных иммунопатологических состояниях.

К синтетическим отечественным иммуностимуляторам, не имеющим природных аналогов, относятся *кемантан, леакадин и диуцифон.* Первый активирует гуморальный и клеточный иммунитет, увеличивая

количество Т- и В-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов; стимулирует секрецию иммуноглобулинов А-, М-, G-классов. Второй оказывает нормализующее действие на соотношение CD4/CD8-клеток, повышает цитотоксичность естественных киллеров и моноцитов, увеличивает число Т-хелперов. Диуцифон первоначально апробировали как химиотерапевтический препарат для лечения лепры. Однако он обладает различными эффектами, связанными с его воздействием на Т-лимфоциты: при продолжительности курса в 5-7 дней у больных с вторичной иммунной недостаточностью диуцифон достоверно увеличивает количество Т-лимфоцитов и их способность пролиферировать в ответ на ФГА и КонА. Возрастает количество NK-клеток, снижается избыточное содержание нулевых клеток, и нормализуется содержание В-лимфоцитов. Диуцифон оказался также костимулятором продукции ИЛ-2. Продемонстрирована эффективность диуцифона при ряде иммунодефицитных состояний, включая хронические воспалительные заболевания и аллергические проявления. Вероятно, диуцифон способен изменять баланс Thl/Th2 субпопуляций Т-лимфоцитов.

В эту же подгруппу препаратов входит *полиоксидоний,* не имеющий аналогов в живой природе, но обладающий широким спектром иммуномодулирующих свойств. Он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высоким молекулярным весом. Установлено, что полиоксидоний обладает адъювантной активностью, стимулирует кооперацию Т- и В-лимфоцитов, клеточную пролиферацию, естественную миграцию лейкоцитов, переваривающую способность фагоцитов, повышает устойчивость организма к инфекциям. Клинические испытания показали способность полиоксидония нормализовать параметры иммунной системы при ряде вторичных иммунодефицитных состояний и иммунных дисфункциях.

К группе химически синтезированных иммуностимуляторов относятся также индукторы интерферона. Первым препаратом к этой группе является *поли AU* – активатор киллерных клеток и достаточно сильный адъювант. К этой группе также относится *бропиримин* – производное пирисидонов. Эти препараты усиливают резистентность как к вирусам, так и к опухолям за счет активации макрофагов и NK-клеток.

Перспективным препаратом – индуктором интерферона – является *циклоферон*, обладающий широким спектром биологической активности (противовирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей и др.). Основными клетками-продуцентами интерферона после введения циклоферона являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные

клетки, нормализует баланс между популяциями Т-хелперов и Т-супрессоров. Иммуномодулирующий эффект циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса при иммунодефицитных состояниях различного происхождения и аутоиммунных заболеваниях.

Принципы иммунокоррекции. В настоящее время иммунокорригирующая терапия стала широко применяться в комплексной терапии различных заболеваний. Без иммунофармакологических средств невозможно добиться существенного эффекта при иммунной дисфункции и иммунодефицитах. Назначение иммунофармакологических препаратов должно проводиться с учетом их конкретного влияния на различные звенья иммунной системы, для этого необходимо предварительное всестороннее изучение состояния иммунной системы, определение уровня и глубины ее поражения. В ходе иммунологического обследования выявляется степень отклонения тех или иных показателей от нормального уровня, что позволяет обоснованно выбрать конкретный препарат, имеющий ту или иную точку приложения в иммунной системе, определить его дозировку и схему применения. В этой связи все иммунофармакологические препараты по преимущественному эффекту их действия на то или иное звено иммунной системы могут быть разделены на следующие основные группы:

- препараты, влияющие на клетки костного мозга;
- препараты, влияющие на Т-систему иммунитета;
- препараты, влияющие на В-систему иммунитета;
- препараты, влияющие на систему фагоцитов и неспецифическую резистентность;
- препараты, обладающие общим стимулирующим или ингибирующим действием на иммунитет.

Фактически главной мишенью действия препаратов микробного происхождения служат клетки моноцитарно-макрофагальной системы, естественной задачей которых является элиминация микробов из организма. Они, как правило, усиливают функциональную активность этих клеток, стимулируя фагоцитоз и бактерицидность. Параллельно с этим происходит активация цитотоксической функции макрофагов. Как правило, активированные моноциты и макрофаги начинают синтезировать ряд цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ФНО, ИНФ-α), колониестимулирующие факторы, вследствие чего происходит последующая активация как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета.

Иммуностимулирующий эффект лейкомакса и препаратов интерферонов также в значительной степени связан с их воздействием на клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Интерфероны обладают также выраженной способностью стимулировать систему NK-клеток, играющую важную роль в противоопухолевой защите.

Мишенью для действия иммунорегуляторных пептидов (препара-

тов тимического и костномозгового происхождения) служат Т- и В-лимфоциты. В результате их применен интенсифицируются процессы пролиферации и дифференцировки.

В первом случае отмечается индукция синтеза Т-клетками цитокинов и усиление их цитотоксических свойств, во втором случае - усиление синтеза антител. Выраженной способностью оказывать стимулирующее воздействие на Т-систему иммунитета обладают левамизол и диуцифон, которые можно отнести к группе тимомиметических средств. Диуцифон является также индуктором ИЛ-2 и поэтому дополнительно стимулирует систему NK-клеток. Если рассматривать макрофаг как связующее клеточное звено при активации иммунной системы, то при применении иммунокорректоров с преимущественным воздействием на клетки этого типа осуществляется активация иммунной системы, которую условно можно обозначить как центростремительную, или идущую от центра к периферии. При применении иммуномодуляторов с преимущественным действием на Т-систему иммунитета осуществляется активация иммунитета в обратном направлении (центробежная активация). В конечном итоге сдвиги происходят во всей системе иммунореактивности и повышается общая иммунная резистентность организма.

Клиническая практика показывает, что оба вида активации иммунитета могут применяться в комплексном лечении больных с иммунными дисфункциями. Практически все препараты, оказывающие влияние на иммунитет и разрешенные к медицинскому применению, могут быть использованы при лечении иммунных дисфункций у спортсменов. Это служит отражением объективной реальности в функционировании иммунной системы: приведение в движение какого-либо звена этой системы индуцирует сдвиги во всех ее компонентах, что и проявляется соответствующим клиническим эффектом.

С учетом этих сведений после принятия решения о целесообразности проведения иммунокоррекции необходимо выбрать адекватный препарат. При этом следует учитывать не только патогенетические особенности патологического процесса, но и токсичность препарата и индивидуальную переносимость его пациентом.

Наиболее простым, экономичным и доступным методом иммунокоррекции является использование иммунотропных средств, обладающих минимальной дополнительной токсической и антигенной нагрузкой на организм, не имеющих большого числа противопоказаний к применению, оказывающих адекватное воздействие при простых схемах введения и позволяющих не просто стимулировать или угнетать те или иные звенья иммунитета, а нормализовать их работу, восстанавливая измененные показатели иммунитета вне зависимости от направленности имеющихся изменений (иммуномодулируюший эффект).

В настоящее время в учении об иммунокоррекции происходят

существенные изменения. Эмпирический подход как в поиске, так и в назначении иммунотропных средств уступает место научно обоснованному. Эти изменения взглядов будут способствовать созданию направленной, высокоспецифической иммунотерапии, когда на основе точной иммунодиагностики будет проводиться назначение наиболее эффективного препарата.

Однако, говоря о направленной иммунотерапии, следует отметить, что препаратов с абсолютной специфичностью действия не существует. Но даже если бы таковые существовали, то в силу многокомпонентности и взаимосвязанности различных элементов иммунной системы любой высокоспецифический препарат неизбежно вызвал бы в этой системе комплекс сложных последовательных изменений (принцип сообщающихся регуляторных блоков).

Средства опосредованной иммунотерапии. Применение средств опосредованной иммунокоррекции преследует несколько целей:

- снижение антигенной нагрузки на организм при назначении гипоаллергенных диет;
- лечение хронических очагов инфекции;
- проведение антибиотикотерапии с одновременным использованием лактобифидумбактерина и методов специфической иммунотерапии *(стафилококковый анатоксин, аптифагин и другие вакцинные препараты);*
- проведение специфической десенсибилизации *(специфическая иммунотерапия),*
- неспецифической гипосенсибилизации препаратами *гаммаглобулина, гистоглобулина, пентоксила;*
- применение витаминов, адаптогенов, микроэлементов и других препаратов, увеличивающих общие адаптационные возможности организма.

К препаратам, оказывающим опосредованное иммунокорригирующее действие на иммунную систему, относится большая группа *биогенных стимуляторов* и *адаптогенов.* В данную группу входят вещества, способные повышать общую сопротивляемость организма при физических и эмоциональных нагрузках, облучении, воздействии высоких и низких температур, инфекционных и других заболеваниях. Они представляют собой продукты растительного или животного происхождения, к ним относятся и некоторые синтетические препараты. Эти препараты представляют большой интерес, так как могут использоваться для коррекции иммунных дисфункций даже без предварительной оценки иммунного статуса организма и выявления точных нарушений в системе иммунитета.

К растительным адаптогенам относятся: экстракты левзеи, родиолы, элеутерококка; настойки заманихи, аралии (сапарал), стеркулина, лимонника китайского, корня женьшеня. Эти препараты стимулируют

обмен веществ, усиливают реактивность организма к действию неблагоприятных факторов, обладают антитоксическим действием и радиорезистентным эффектом. Важным свойством веществ, обладающих адаптогенным действием, является их позитивный биологический эффект, наступающий независимо от направленности предшествующих сдвигов.

Из адаптогенов животного происхождения следует отметить пантокрин – жидкий 50% спиртовой экстракт из неокостенелых рогов (пантов) оленя, изюбра или пятнистого оленя, который оказывает эффекты, подобные растительным адатогенам.

Примерами биологически активных веществ могут служить также линетол (препарат из льняного масла); апилак и апилактоза (препараты маточного молочка – секрета глоточных желез пчел); прополис (пчелиный клей); политабс, цернилтон (препараты из пыльцы растений) и др. Эти вещества содержат аминокислоты, энзимы, коферметты, витамины и микроэлементы. Они стимулируют лейкопоэз, фагоцитоз, антителопродукцию, увеличивают активность комплемента, пропердина, обладают бактерицидным и бактериостатическим действием.

Большинство витаминов в виде кофакторов входят в состав ферментных систем, участвующих во всех видах обмена веществ. Относительная витаминная недостаточность весьма отрицательно сказывается на функционировании иммунной системы человека, понижает его устойчивость к инфекциям, способствует развитию аллергических заболеваний. Из группы жирорастворимых витаминов наиболее активны при иммунокоррекции витамины А и Е.

Витамин А (ретинол) нормализует дифференцировку клеток, изменяет экспрессию генов, тормозит пролиферацию клеток и регулирует темп синтеза ДНК.

Витамин Е (токоферола ацетат) – активный антиоксидант. Он угнетает реакции образования радикалов, стимулирует синтез гема, улучшает дыхание тканей, активирует синтез белка, в том числе иммуноглобулинов и других эффекторов врожденного иммунитета.

Из группы водорастворимых витаминов наиболее предпочтительны для иммунокоррекции витамин С и витамины группы В.

***Витамин* С** (аскорбиновая кислота) – сильный восстановитель, антиоксидант. Аскорбиновая кислота участвует в углеводном обмене, улучшает свертываемость крови и способствует регенерации. Потребность в витамине С резко возрастает при вирусных и бактериальных инфекциях, при психоэмоциональных нагрузках и стрессах. В нейтрофилах и макрофагах при инфекционных заболеваниях его содержание падает и восстанавливается лишь при выздоровлении.

Витамины группы В: B_1 (тиамин), В2 (рибофлавины), В3 (РР, никотиновая кислота), В5 (пантотеновая кислота), B_6 (пиридоксин), B_{12}

(цианкоболамин) – непосредственно влияют на клеточные факторы неспецифической защиты и врожденный иммунитет.

Иммунотропные эффекты того или иного витамина в большей мере зависят от исходной обеспеченности им организма. Для специального воздействия на иммунитет (при нормальной обеспеченности организма) наиболее обоснованно применение витаминов А, Е, С, B_{12} преимущественно как иммуностимуляторов и витамина D как стимулятора фагоцитоза и супрессора Т- и В-систем иммунитета.

Современные достижения витаминологии позволяют достаточно подробно разобраться с механизмами действия различных витаминов, установить особенности витаминного обеспечения организма в разные возрастные периоды, при сопутствующих заболеваниях, утомлении, стрессе. Достаточно хорошо изучены вопросы взаимодействия витаминов друг с другом, а также с макро- и микроэлементами. Все это позволяет считать целесообразным использование для коррекции экстремальных состояний, в том числе и напряженных психофизических нагрузок, поливитаминных препаратов, в которых оптимально подобранные дозы витаминов сочетаются с необходимыми для достижения эффекта минеральными элементами (кальцием, калием, магнием, фосфором) и микроэлементами (железом, медью, цинком, кобальтом, молибденом, марганцем, хромом, селеном, йодом, никелем и др.). В большинстве препаратов можно встретить эти компоненты в разных сочетаниях и соотношениях, однако небольшие колебания доз отдельных витаминов или микроэлементов не носят принципиального характера, так как они взаимно сбалансированы.

Микроэлементы являются активаторами различных биохимических процессов в клетках, включая иммунокомпетентные клетки. Так, кобальт участвует в обмене нуклеиновых кислот, синтезе белка, а следовательно, и в синтезе форменных элементов крови. Марганец и цинк увеличивают содержание витамина С в тканях, а витамин С участвует в синтезе белка, оказывает антитоксический, противовос-палительный и другие эффекты. Медь и марганец регулируют обмен витамина А. Молибден активирует фермент ксантиоксидазу, участвующую в обмене пуриновых и пиримидиновых оснований, которые оказываются необходимыми компонентами при синтезе нуклеиновых кислот. Применяются также отдельные препараты микроэлементов для стимуляции иммунитета, например, глюконат или цитрат цинка.

Минеральные вещества – микроэлементы, выполняющие пластическую функцию в процессах жизнедеятельности организма (особенно в построении костной ткани) и участвующие в важнейших обменных процессах: водно-солевом, кислотно-щелочном и других. Они делятся на макроэлементы (кальций, фосфор, магний, натрий, калий, хлор, сера), содержащиеся в пище в относительно больших количе-

ствах, и микроэлементы (железо, цинк, йод, фтор, хром, медь, марганец, молибден, селен, кремний и др.), концентрация которых невелика. Многие ферментативные процессы в организме невозможны без участия тех или иных минеральных веществ.

Известны минеральных вещества, которые незаменимы в качестве компонентов питания. Как и витамины, они входят в состав ферментов, помогая поддерживать нормальные метаболические процессы в клетках. Недостаток любого макро- или микроэлемента в организме может нарушить баланс биохимических реакций, создать основу для возникновения иммунной недостаточности, что снижает сопротивляемость организма к инфекциям, неблагоприятным факторам окружающей среды, развитию различных заболеваний. В работе I.M. Coxet (1991) показано значительное улучшение самочувствия больных с иммунодефицитными состояниями при пероральном введении аспартата магния и калия. От 75 до 90% обследованных испытали облегчение состояния после лечения, в большинстве случаев в последующем никаких проявлений заболевания не отмечали. Известно, что аспартат магния – необходимый компонент цикла Кребса (главного пути превращения глюкозы, жирных кислот и аминокислот в АТФ).

Нехватка в пище любого из витаминов и минеральных веществ (особенно витаминов А, Е и С, большинства витаминов группы В, йода, магния, кальция, калия, цинка, селена) сопровождается явлениями угнетения иммунной системы. При этом формируется порочный круг: ослабленная иммунная система не препятствует развитию инфекций, а инфекции угнетают иммунную систему, все больше ослабляя сопротивляемость организма. Иммунокоррекция в этих случаях особенно важна.

Прекрасным средством для профилактики заболеваний, вызванных недостатком или отсутствием сбалансированности витаминов и микроэлементов в организме человека, являются морские водоросли и препараты на их основе.

В основе лечебных свойств морских водорослей лежит их уникальный биохимический состав, способный полностью покрыть потребности живого организма в экзогенных, биологически активных веществах, в частности в макро- и микроэлементах. Это обусловлено тем, что человеческий организм, древние филогенетические предки которого появились из океана, стремится к сохранению некоторых гомеостатических констант, сходных с составом морской воды. При этом в первую очередь сохраняется соотношение ряда микроэлементов. Морские водоросли, обитая в океане, копируют соотношение элементов морской воды и накапливают значительное их количество в оптимальных пропорциях. Различные виды морских водорослей содержат в сухом остатке до 70% углеводов, 3% липидов, 15% белков и от 20 до 50 % минеральных веществ. Морские водоросли содержат также хлорофилл,

каротиноиды, ненасыщенные жирные кислоты, растительные стеарины, микроэлементы, водорастворимые витамины, аминокислоты, водорастворимые белки, полисахариды, растительные волокна.

Биохимический состав морских водорослей, включающий весь витаминный спектр и набор микроэлементов (в том числе селен, золото, цинк, медь и другие микроэлементы), позволяет использовать их в системе лечебного и рационального питания в качестве «микроэлементного оптимизатора».

Пищевые добавки на основе морских водорослей выпускаются Санкт-Петербургской университетской инновационной компанией «Литораль» (http:www.intemed.spb.ru/litoral). По физиологическому действию, оказываемому на организм, все пищевые добавки компании «Литораль» можно разделить на две группы: базисные и специальные пищевые добавки. В первую группу входят пищевые добавки, обладающие общим оздоровительным действием. Они создают благоприятный метаболический фон в организме человека при постоянном приеме добавок этой серии. В группу специальных пищевых добавок входят добавки, используемые при определенных состояниях организма. Они также изготовлены на основе морских водорослей, но ряд лекарственных трав определяет специальную направленность их применения.

В качестве одного из эффективных средств лечения больных с иммунодефицитами оказалась БАД «Альга прима». В ее состав входят фукус пузырчатый, морская капуста, янтарная кислота, фолиевая кислота, аралия, валериана. Как известно, янтарная кислота улучшает процессы энергетического обмена в клетках головного мозга, миокарда, печени и почек, снимает утомление, снижает риск возникновения сердечнососудистых и онкологических заболеваний. Аралия маньчжурская является сильным тонизирующим компонентом, используемым при лечении от астенических, астенодепрессивных состояний, синдроме хронической усталости, неврастении, гипотонии и применяется для профилактики умственного и физического переутомления. Фолиевая кислота обеспечивает в организме нормальное продуцирование красных кровяных клеток, нормализует процессы клеточного деления. Валериана лекарственная – многолетнее травянистое растение, это классический препарат, используемый при состояниях нервного возбуждения, неврозах сердечно-сосудистой системы, сопровождаемых спазмом коронарных сосудов и сердцебиением. Нормализация работы желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы обеспечивается за счет уникальных свойств морских водорослей, обладающих широким спектром биологически активных веществ, нейтрализующих действие эндо- и экзогенных токсинов. Данная БАД значительно улучшает клеточную и организменную энергетику, регулирует белковый, углеводный и жировой обмены, регулирует работу желудочно-кишечного тракта, повышает жизненный тонус и улучшает сон.

Из БАД специфического назначения для лечения иммунодефицитных состояний можно применять «Адьгамарид». Эта БАД состоит из трех растений: морской капусты, фукуса и китайского лимонника. Семена китайского лимонника обладают стимулирующим действием, благоприятно влияют на умственную и физическую работоспособность. «Альгамарид» – сильнодействующее средство, улучшающее работу центральной нервной системы, оно снимает усталость, стимулирует иммунную систему.

Сведений об использовании иммуномодуляторов в спортивной медицине немного. Лишь единичные представители этой группы (левомизол, нуклеинат натрия) использовались для нормализации или повышения иммунореактивности и профилактики спортивного иммунодефицита. Некоторые препараты (тимоген, интерфероны) применялись для профилактики и лечения ОРВИ у спортсменов. Однако большая часть данной фармакологической группы не апробирована в спорте вовсе. Эти препараты применяются лишь в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов и вторичной иммунной недостаточности при различных заболеваниях. Некоторые авторы полагают, что иммуномодуляторы могут применяться в виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами при иммунореабилитационных мероприятиях, в том числе и у спортсменов в период напряженных психофизических нагрузок, когда развивается состояние спортивного иммунодефицита и необходимо восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья спортсмена.

Адаптогены (полифенольные адаптогены) – вещества различного химического строения, как правило, растительного происхождения, представляющие собой полициклические безазотистые малотоксичные соединения, имеющие несколько гидроксильных групп в циклическом ядре. Полифенольные адаптогены могут быть разделены на три группы.

1 Преимущественно нейротропное действие (лимонник, аралия маньчжурская, родиола розовая).

2 Преимущественно антиоксидантное действие (многочисленная группа веществ, поступающих в организм с растительной пищей, – флавоноиды, катехины, ауроны, таннины и их гликозиды и др., а также адаптогены животного происхождения – пантокрин, рантарин и др.).

3 Смешанное действие (аралия маньчжурская, родиола розовая, левзея софлоровидная, растения семейства брусничных).

Адаптогены первой группы в основном оптимизируют формирование срочной адаптации, второй группы – долговременной адаптации. Адаптогены смешанного действия более универсальны по характеру своего действия, однако уступают адаптогенам с преимущественно нейротропным действием в способности оптимизировать протекание срочной адаптации, но по сравнению с ними обладают более мягким действием.

Ряд исследователей указывают на стимулирующее влияние препаратов элеутерококка, родиолы розовой, женьшеня на выработку антител к различным антигенам (эритроциты барана, микробные антигены). Введение препаратов родиолы, женьшеня усиливает поглотительную и переваривающую способности фагоцитов, что коррелирует с защитным эффектом этих средств при инфекционном процессе.

В то же время имеется достаточное число работ, свидетельствующих об отсутствии влияния и, более того, угнетающем воздействии адаптогенов на иммунологическую реактивность организма. Эти противоречия отчасти можно объяснить различиями в использованных дозах, схемах введения препаратов, которые к тому же не всегда стандартизованы.

Немаловажным является и тот факт, что иммунотропные свойства растительных адаптогенов в значительной степени зависят от исходного уровня иммунологической реактивности организма. Иммуностимулирующий эффект наиболее четко проявляется в условиях исходно сниженной активности иммунных процессов.

Конечное влияние фитоадаптогенов на иммунобиологическую реактивность определяется, скорее всего, не однотипностью их тонизирующего действия, а химическим различием входящих в состав растительного сырья компонентов.

Адаптогены также оказывают стимулирующее (тонизирующее) действие на ЦНС и функции организма в целом. Они способны повышать остроту зрения, слуха, других видов чувствительности, устойчивость к травмирующим (болевым) воздействиям. Следует подчеркнуть, что адаптогены способны оказывать анаболизирующее влияние. Кроме того, для повышения физической работоспособности разработаны, изучены и применяются комбинации адаптогенов (например, комбинация экстрактов родиолы розовой и элеутерококка, таблеток экдистена и прополиса).

Адаптогены, особенно в сочетании друг с другом, оказывают иммуномодулирующий эффект, но он выражен незначительно. Отмечена их активность в повышении физической работоспособности, но они способны вызывать нарушение тонкой координации движений у высококвалифицированных спортсменов в начале приема, при изменении дозы и прекращении приема. Кроме того, адаптогены в качестве побочных эффектов могут вызывать аллергические реакции.

Иммуномодулирующие средства не только восстанавливают, но и повышают сниженную работоспособность спортсменов, поэтому могут рассматриваться как корригирующие препараты, особенно при выполнении нагрузок высокой интенсивности.

Анализ проблемы отчетливо выявляет недостаток фармакологических средств для коррекции иммунных дисфункций у спортсменов, с

одной стороны, и повышения их спортивной результативности – с другой. Существенным условием является низкая токсичность и отсутствие побочных эффектов у таких фармакологических средств.

Патогенетически обосновано применение при высоких физических нагрузках производных ***пиримидинов*** *(метилурацил, пентоксил, калия оротат, нуклеинат натрия, сафинор),* которые способствуют синтезу нуклеиновых кислот, белков, в том числе иммуноглобулинов, увеличивают активность нейтрофилов и макрофагов, включая тканевые формы, стимулируют лейкопоэз. Данные препараты являются активными *антиоксидантами.* Механизм их действия связан с подавлением перекисного окисления жирных кислот и ингибированием образования супероксидных радикалов. Эти препараты повышают устойчивость мембранных структур клетки к свободным радикалам, образующимся в процессе активации фагоцитов и нейтрофилов при «супероксидном взрыве».

Пиримидины являются структурными элементами нуклеиновых кислот. Механизм действия производных пиримидина как стимуляторов иммуногенеза связан с их влиянием на обмен РНК и ДНК. Пиримидины оказывают на белковый обмен анаболическое и антикатаболическое действие. Это, очевидно, связано с их непосредственным влиянием на обмен нуклеиновых кислот, что, в свою очередь, может реализовываться различными путями. Либо пиримидиновые основания могут оказывать определенное влияние на активность ферментных систем, ответственных за синтез или распад нуклеиновых кислот, либо пиримидины могут включаться непосредственно в нуклеиновые кислоты. Не исключается и возможность опосредованного влияния пиримидиновых производных на белковый обмен при непосредственном действии на другие виды обмена (жировой и углеводный). Есть данные, свидетельствующие о том, что пентоксил, метилурацил и оксиметацил значительно превосходят по своему антикатаболическому влиянию на нуклеиновый и белковый обмен такие анаболические стероиды, как тестостеронфенилпропинад и дианабол, и одновременно не уступают им по силе анаболического действия. Кроме того, пиримидиновые производные выгодно отличаются от анаболизаторов стероидной структуры отсутствием андрогенного эффекта.

Производные пиримидинов можно отнести как к группе средств опосредованного иммуномодулирующего действия, так и к группе собственно иммуномодуляторов. Это связано с тем, что их мишенью преимущественно являются быстроделящиеся клетки, нуждающиеся в строительном материале для синтеза нуклеиновых кислот. Клетки иммунной системы обладают этим качеством, и поэтому производные пиримидинов – предшественники нуклеиновых кислот – оказывают на них выраженный эффект.

Нуклеинат натрия обладает стимулирующим действием на костный мозг. Препарат, так же как и левамизол, апробирован в спорте (В.М. Шубик, М.Я. Левин 1985; Ю.В. Лобзии и др., 2001). Нуклеинат натрия представляет собой гидролизат дрожжевой РНК. Продемонстрирован положительный клинический эффект этого препарата при различных заболеваниях, сопровождающихся дисфункциями иммунореактивности. Положительный иммунотропный эффект связан с составляющими этот препарат пуриновыми и пиримидиновыми нуклеотидами. Основной мишенью для препарата являются макрофаги. Он эффективен и при гипофункции Т-лимфоцитов. Нуклеинат натрия вызывает повышение активности лизоцима и комплемента, однако уровень В-лизинов и бактерицидная активность сыворотки крови существенно не меняется. Кроме того, возрастает количественный состав В-лимфоцитов, увеличивается как относительное, так и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, включая повышение субпопуляции Т-хелперов. В течение лечения побочные эффекты не наблюдаются.

Пиримидины оказывают влияние на резистентность к инфекции. Повышение резистентности к инфекции под влиянием пиримидинов связано в основном со стимуляцией ими фагоцитарной активности макрофагов, нейтрофилов, а также В-системы иммунитета. Значение Т-системы менее выраженное. Пиримидины, кроме того, повышают уровень и других факторов неспецифического иммунитета (бактерицидной активности сыворотки крови, лизоцима, пропердина, комплемента).

Во многих исследованиях подчеркивается способность производных пиримидина стимулировать выработку антител, нормализовать или повышать уровень нормальных антител и титров антител, бактерицидных и протективных свойств сыворотки крови, повышать эффективность иммунизации.

Пиримидины повышают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагальной системы. Для них также характерна способность стимулировать другие факторы неспецифической резистентности: повышать бактерицидную активность сыворотки, комплемента, пропердина и являются индукторами интерферона.

Кроме того, установлено, что пиримидины заметно влияют на процессы кроветворения: стимулируют лейко- и эритропоэз. Они способствуют регенерации тканей. Производные пиримидинов обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитоксической, противоопухолевой, радиопротекторной, анаболической и антикатаболической активностью. Кроме того, им присущи психотропный, кардиотропный и гепатопротекторный эффекты.

Наиболее значимыми применительно к спортивной деятельности являются антиоксидантный, анаболический и антикатаболический эффекты, психотропное и кардиотропное действие, а также влияние на

процессы кроветворения. С антиоксидантным действием пиримидинов связано их противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие, а также антитоксический эффект при отравлении некоторыми ядами.

Ряд производных пиримидинов оказывают кардиотоническое действие. Исследованные препараты по силе кардиотонического действия можно было расположить следующим образом: метилурацил, оксиметацил, суперацил, изоцитозин, пентоксил, урацил. Кардиотонический эффект пиримидинов, видимо, связан с увеличением соотношения цАМФ/цГМФ за счет увеличения цАМФ. Отмечено противоаритмическое действие метилурацила.

Производные пиримидина (метилурацил, оксиметилурацил) увеличивают коронарный кровоток. Таким образом, умеренное и медленно развивающееся кардиотоническое действие пиримидиновых производных при ряде заболеваний миокарда, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, миокардит, может быть более необходимо, чем эффект сильных кардиотоников. Особенно это важно, если учесть анаболическое действие пиримидинов, а также повышение ими «кислородного миокардиального резерва», улучшение коронарного кровотока, периферическую вазодилятацию, способность повышать аритмогенную дозу строфантина и стимулировать процессы регенерации. Имеет значение и большая, чем у многих существующих кардиотоников, терапевтическая широта. Все это позволяет рассматривать производные пиримидинов как потенциальные лекарственные средства для применения совместно с гликозидами или самостоятельно при недостаточности кровообращения. Таким образом, можно сделать заключение о полифункциональном влиянии пиримидинов на различные процессы жизнедеятельности, важные с точки зрения высоких спортивных нагрузок. Кроме того, производные пиримидина малотоксичны, практически не кумулируются в организме (особенно оксиметилурацил и метилурацил), обладают достаточно высокой скоростью выведенияя (оксиметилурацил – 5,1 часа, метилурацил – 5 часов).

Оксиметилурацилу, как представителю пиримидинов, в большей или меньшей степени присущи все рассмотренные выше эффекты этой группы препаратов. Он положительно влияет на Т- и В-системы иммунитета, а также повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и другие факторы неспецифической резистентности. Соединению присущи более выраженные антиоксидантные свойства. Препарат превосходит метилурацил по анаболическим и антикатаболическим свойствам. Оксиметилурацил обладает кардиотоническим и гепатопротекторным действием, стимулирует лейкопоэз. Он способствует регенерации тканей, ему присущи противовоспалительный и антитоксический эффекты. Это дает основание обратить внимание на применение оксиметилураци-

ла в спортивной практике в период наиболее напряженнных нагрузок. Оксиметилурацил оказывает нормализующее и (или) стимулирующее влияние на все звенья иммунитета: клеточное, гуморальное и неспецифическое. Кроме того, ему присущи антиоксидантный эффект, анаболическое и антикатаболичеекое действие, стимуляция гемопоэза, что также способствует повышению работоспособности в период предсоревновательной подготовки. Определенное значение может иметь его влияние на метаболизм лимфоцитов. Принципиально важно и то, что препарат малотоксичен, практически не накапливается в организме.

Поскольку пиримидины, имея свойства иммуномодуляторов, еще и стимулируют кроветворение, обладают антиоксидантным, анаболическим и антикатаболическим, кардиотоническим и гепатопротектерным действием, т.е. патогенетически значимы для выраженного иммунопротективного действия, представляется целесообразным использовать их в самый напряженный для спортсменов период – период предсоревновательной подготовки. Перспективным из этой группы препаратов является оксиметилурацил.

Таким образом, обобщая все вышесказанное, можно заключить, что в современном спорте арсенал защиты высококвалифицированных спортсменов от нарастающих психофизических нагрузок и иммунных нарушений должен составлять не только профилактические мероприятия срыва адаптации при спортивной деятельности, но и комплекс фармакологических препаратов, включая иммунофармакологические. Такой подход обеспечит сохранение здоровья спортсменам и во многом предупредит возникновение иммунозависимых заболеваний в будущем, особенно после ухода из большого спорта.

11 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННЫЙ СТАТУС

В жизни любого человека часто возникают ситуации, при которых приходится сталкиваться с эмоциональным напряжением. При этом может весьма существенно меняться физиологический статус организма. Проблема стресса, выдвинутая в свое время Г. Селье, сейчас все больше трансформируется в проблему эмоционального стресса. Описанная им триада стресса включает гипертрофию коры надпочечников, инволюцию тимико-лимфатической системы и образование язв в желудочно-кишечном тракте. До 90% всех заболеваний могут быть связаны со стрессом [1; 8; 32; 37; 38; 40]. В условиях эмоционального стресса происходят изменения на органном, клеточном и молекулярном уровнях иммунитета. Включение одной из наиболее лабильных систем организма – иммунной системы – в развитие общего адаптационного синдрома, представляется безусловным.

Существенные изменения в работе внутренних органов, в том числе и в работе пищеварительных желез, могут быть итогом тех изменений иммунитета, которые возникают при сдвигах гормонального гомеостаза при стрессе.

Иммунная система обладает интегральной функцией между составляющими ее звеньями. Это обеспечивает ее высокий уровень адаптивности и резистентности к действию экзо- и эндогенных факторов [18; 19]. Стрессовые ситуации способствуют выявлению несостоятельности иммунного ответа [25]. Кроме того, различные экстремальные воздействия на организм могут индуцировать иммунодефицитные состояния [34; 35]. Считается, что Т-система иммунитета наиболее чувствительна к действию стрессоров, при этом происходит изменение как количества циркулирующих Т-клеток, так и их субпопуляционного состава [16].

Цитокины, среди которых семейство интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6,ИЛ-8), интерфероны, фактор некроза опухолей, обладают влиянием на многие органы и системы организма, в том числе и на иммунную [3; 20]. Все цитокины в ходе иммунологических взаимодействий работают как аутокринные и паракринные регуляторы, а при попадании в кровоток оказывают гормоноподобные эффекты.

Выявленные изменения эндогенной продукции цитокинов: γ-интерферона (γ-ИФН), интерлейкина 1 (ИЛ-1) и интерлейкина 2 (ИЛ-2) при стрессе носят разнонаправленный характер [42; 52]. γ-ИФН продуцируется эффекторными Т-клетками после индукции адаптивного иммунного ответа [7] и является основным активатором макрофагов [6].

Желудочно-кишечный тракт занимает важное место во взаимоотношениях организма с внешней средой, а слизистая его органов сталкива-

ется с постоянным потоком антигенов, бактерий, вирусов, поэтому природа создала несколько уровней ее защиты. Развитие патологических процессов в желудке при стрессе зависит от соотношения агрессивных агентов и факторов защиты. К числу деструктивных показателей относятся соляная кислота, активность протеолитических ферментов, обсемененность слизистой Helicobacter pylori, нарушение микроциркуляции, усиление продукции перекисного окисления липидов и др. К факторам защиты относятся собственно слизистый покров (целостность бикарбонатно-слизистого барьера) и состояние иммунной функции желудка.

Защитные свойства слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта осуществляются комплексом факторов: перистальтические движения, движения ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов, а также выработкой иммуноглобулинов, интерферона, лизоцима, лактоферрина и других иммунных механизмов [49].

В желудке уровень защиты от различных антигенов представлен гуморальными факторами желудочного сока либо факторами защиты, находящимися в гелевом предэпителиальном слое. К ним относятся соляная кислота, лизоцим, иммуноглобулины [26; 28].

В работах Н.В. Сажиной, А.П. Кузнецова, Л.Н. Смелышевой [22], Н.В.Сажиной [23; 24] представлены сведения по исследованию влияния эмоционального напряжения на иммунологический профиль, на некоторые показатели мукозального иммунитета (концентрацию и активность лизоцима, содержание секреторного IgA (sIgA) в составе смешанной слюны, желудочного и панкреатического сока) и на концентрацию сывороточных иммуноглобулинов класса A, M, G у здорового человека.

Исследование проводилось в условиях эмоционального покоя за 8-10 дней до действия эмоционального напряжения. В качестве модели эмоционального напряжения использовали сдачу государственного экзамена.

Данное исследование осуществлялось методом фракционного гастродуоденального зондирования через 12-14 часов после приема пищи. Исследование проводилось утром натощак, не менее чем за 1 час до завтрака, чтобы устранить условно-рефлекторное влияние времени приема пищи. Извлечение секрета происходило в межпищеварительный период, сразу после введения зонда в течение 3 минут, далее исследовалась часовая базальная секреция 15-минутными порциями [21]. В качестве стимулятора внешнесекреторной функции поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку через зонд вводили 30 мл 0,5%-го раствора соляной кислоты, далее исследовалась часовая стимулированная панкреатическая секреция и часовая ингибированная желудочная секреция 15-минутными порциями.

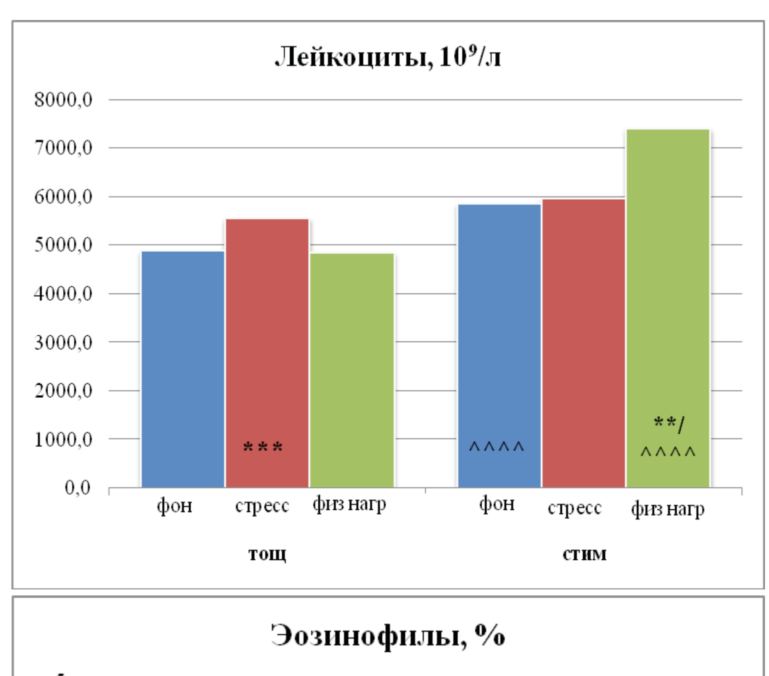
Иммунологический профиль определяли общепринятой методикой определения иммунного статуса организма, рекомендованной Институтом иммунологии (Москва, 1995). Количественное определение иммy-

ноглобулинов класса A, M, G в сыворотке крови было проведено иммуноферментным методом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Использовали набор реагентов proConJg производства ООО «Протеиновый контур» (по инструкции производителя). Для количественного определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовался стандартный метод (Ю.А. Гриневич, 1974) [7].

Количественное определение интерлейкина-4, γ-интерферона в исследуемых сыворотках крови человека производилось методом ИФА-анализа с использованием тест-системы «Цитокин» (Санкт-Петербург, по инструкции производителя). Регистрацию результатов производили на горизонтальном фотометре ELx800 (США) при длине волны 450 нм. Работа проводилась в лаборатории НИИ клинической иммунологии (Тюменский филиал Сибирского отделения РАМН).

Для характеристик локальных факторов защиты проводили определение уровня sIgA (по Манчини) и активности лизоцима [28] в смешанной слюне, желудочном и панкреатическом соке.

В условиях покоя (до сдачи экзамена) после стимуляции панкреатической секреции выявлено снижение некоторых показателей лейкоцитарной формулы (рисунки 17-19): достоверное снижение относительного содержания лимфоцитов, моноцитов в сочетании с повышением общего числа лейкоцитов (в основном за счет увеличения основных клеточных популяций (сегментоядерных нейтрофилов) по отношению к соответствующим фоновым показателям (рисунок 18). В этих условиях результаты, приведенные на рисунке 20 демонстрируют изменения со стороны лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы в ответ на ацидификацию двенадцатиперстной кишки соляной кислотой (достоверное снижение общего числа и относительного содержания Т-лимфоцитов (CD 3+) по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции). При этом отмечено снижение хелперно-индукторной субпопуляции CD 4+ общего числа и абсолютного числа (рисунок 21) и снижение абсолютного числа субпопуляции CD 8+ по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 22).



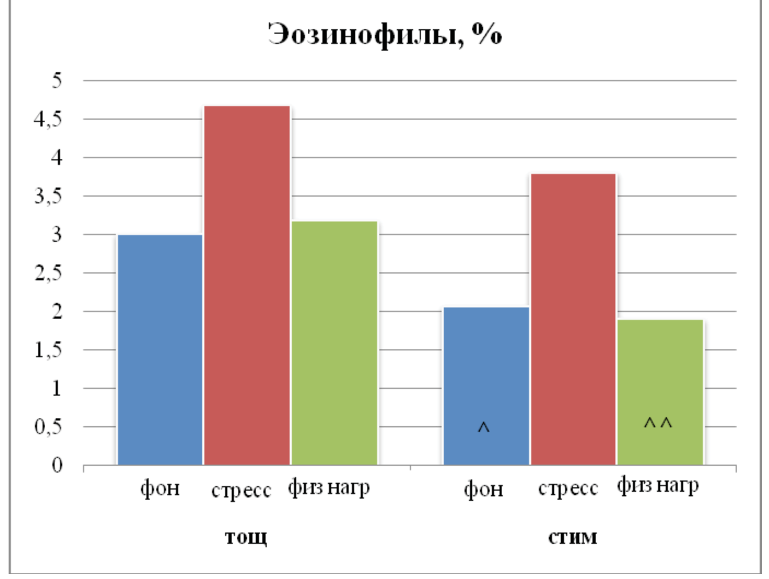


Рисунок 17 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на содержание числа лейкоцитов и процентного содержания эозинофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$;*

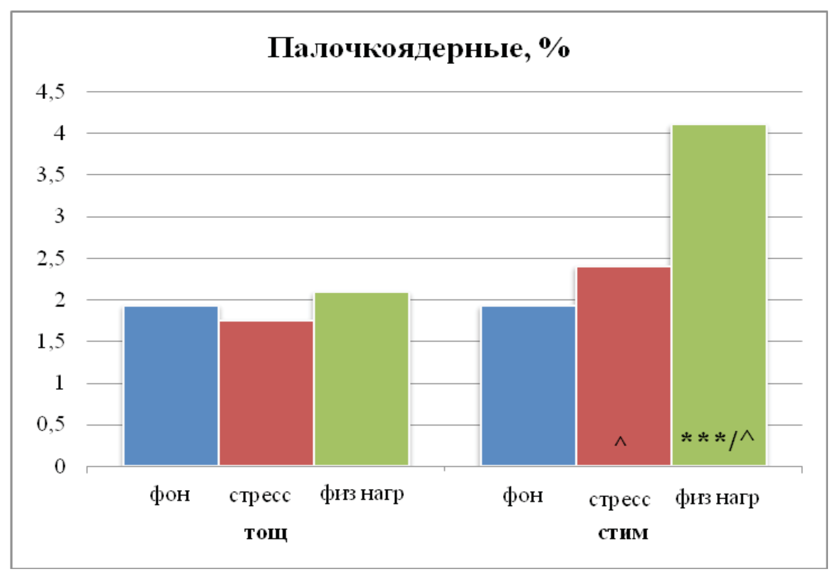
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,02$; ^^^^ $p < 0,001$.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 % -го раствора соляной кислоты.

Уровень натуральных киллеров (NK-клеток) и содержание ауторозеток в этих условиях достоверно повышались по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции соответственно (рисунок 24), а иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, процентное содержание и абсолютное число CD 20+ не изменялись (рисунок 23). Показатели фагоцитарного звена в условиях ацидификации дуоденума (до сдачи

экзамена, фон) оказались более устойчивы (рисунки 25-27), чем характеристики лейкоцитарной формулы (рисунки 17-19).

В условиях межпищеварительного периода при интрадуоденальной стимуляции слизистой двенадцатиперстной кишки выявлено достоверное повышение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса M (IgM) (рисунок 28) и комплемента по 50% гемолизу по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции соответственно (рисунок 29).



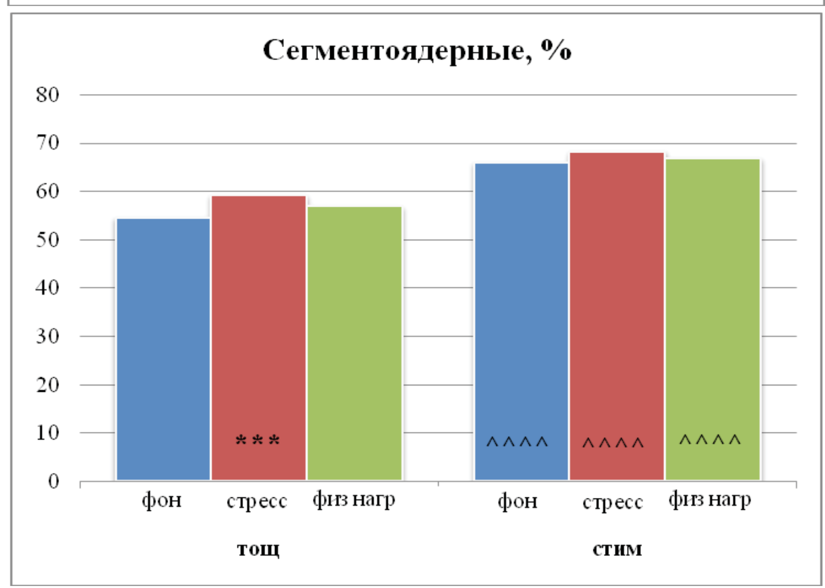
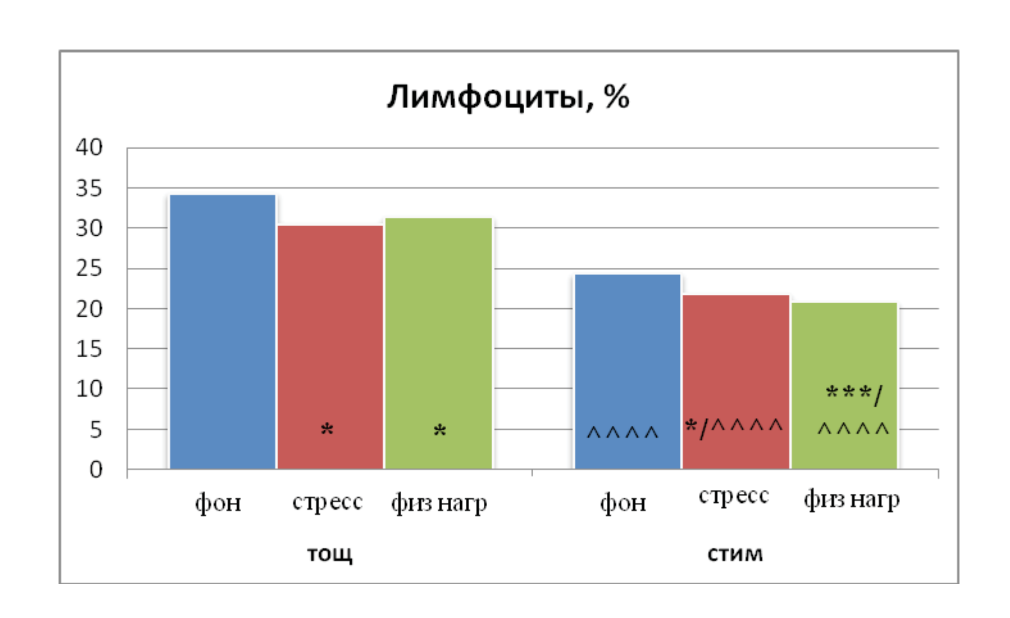


Рисунок 18 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: *** $p < 0,01$;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ $p < 0,05$; ^^^^ $p < 0,001$.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



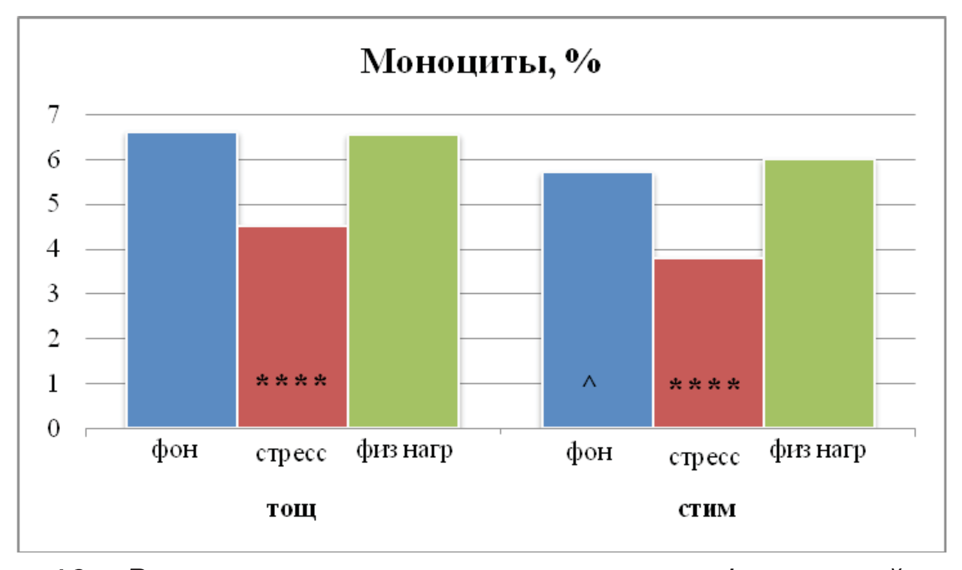
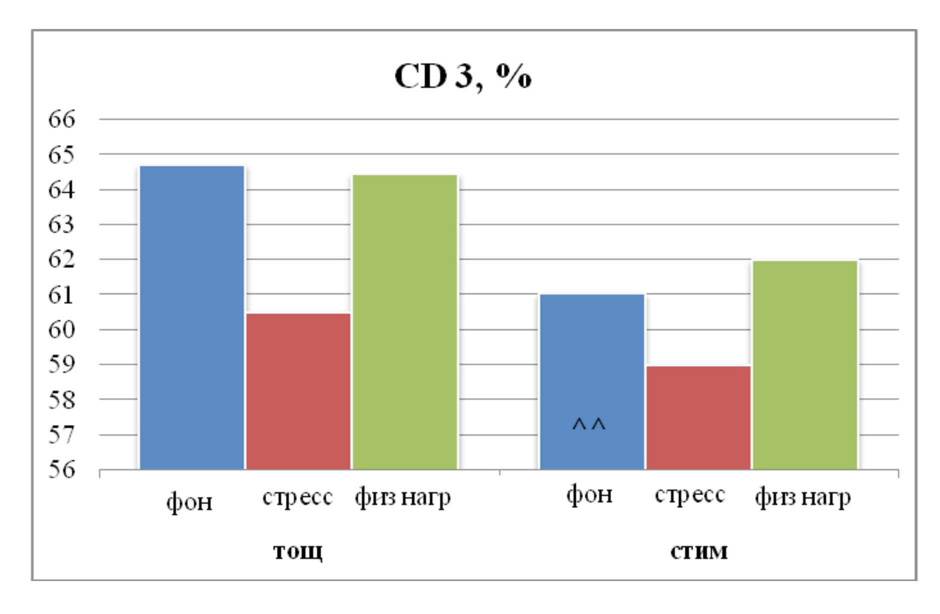


Рисунок 19 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание лимфоцитов и моноцитов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^^^ p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 % -го раствора соляной кислоты.



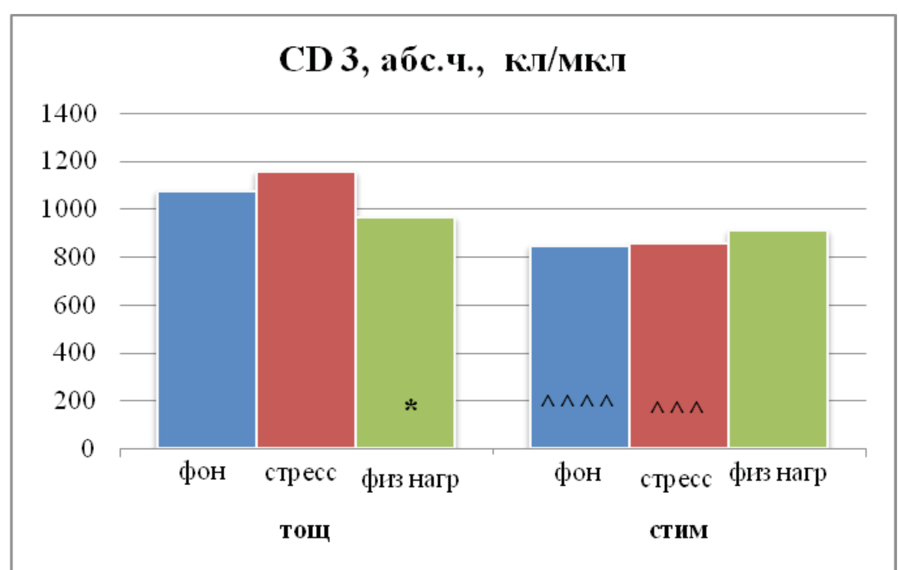
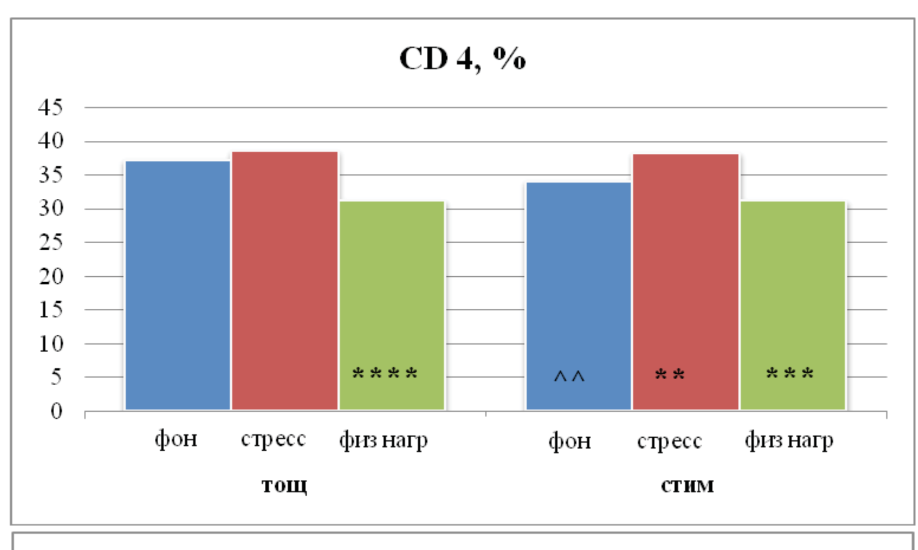


Рисунок 20 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 3 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^ p < 0,02; ^^^ p < 0,01; ^^^^ < 0,001.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



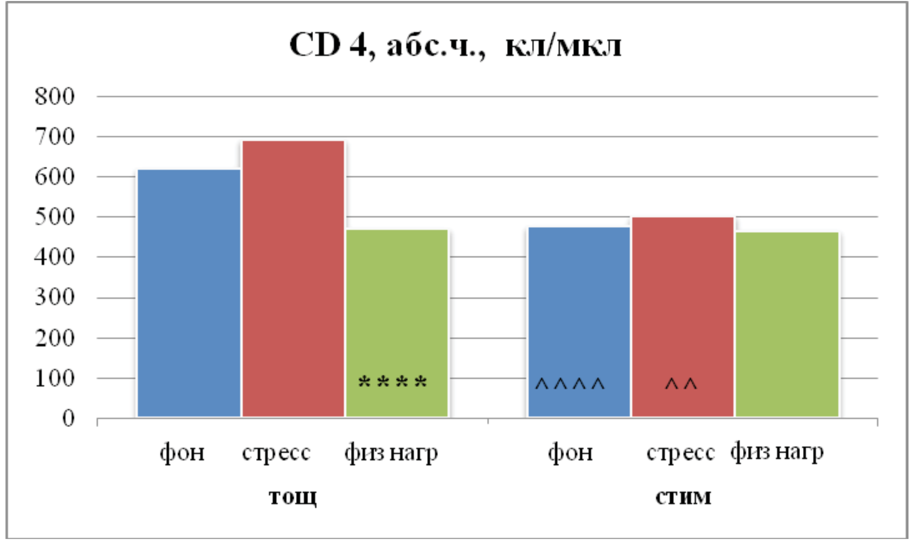
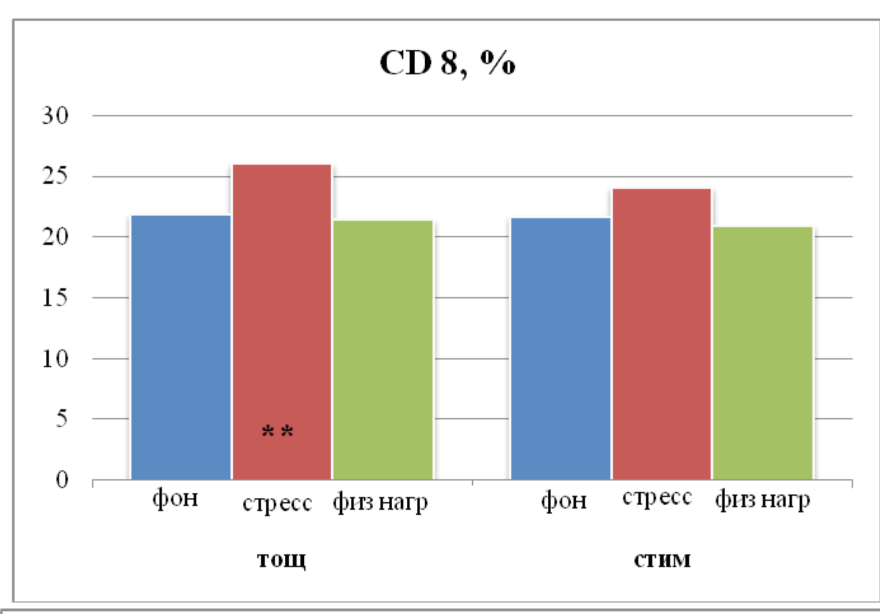


Рисунок 21 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 4 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: ** p < 0,02; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^ p < 0,02; ^^^^ p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



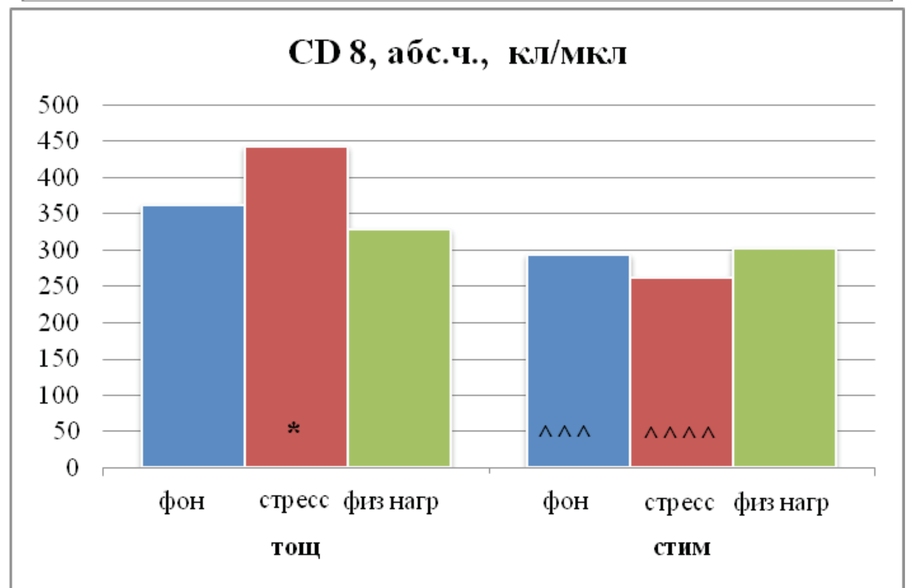
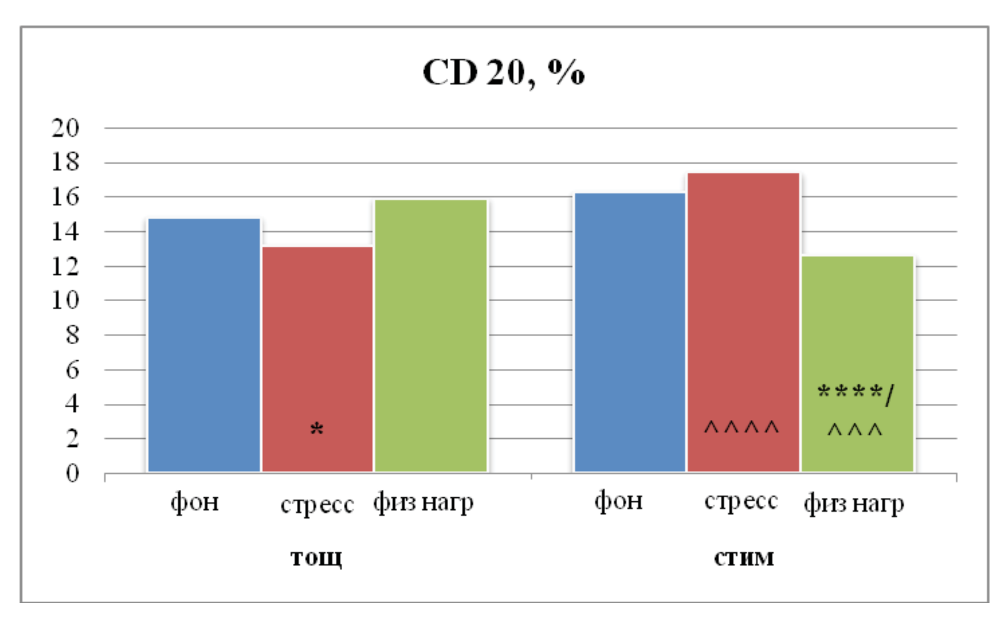


Рисунок 22 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 8 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; ** p < 0,02;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^^ p < 0,01; ^^^^ p < 0,001.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



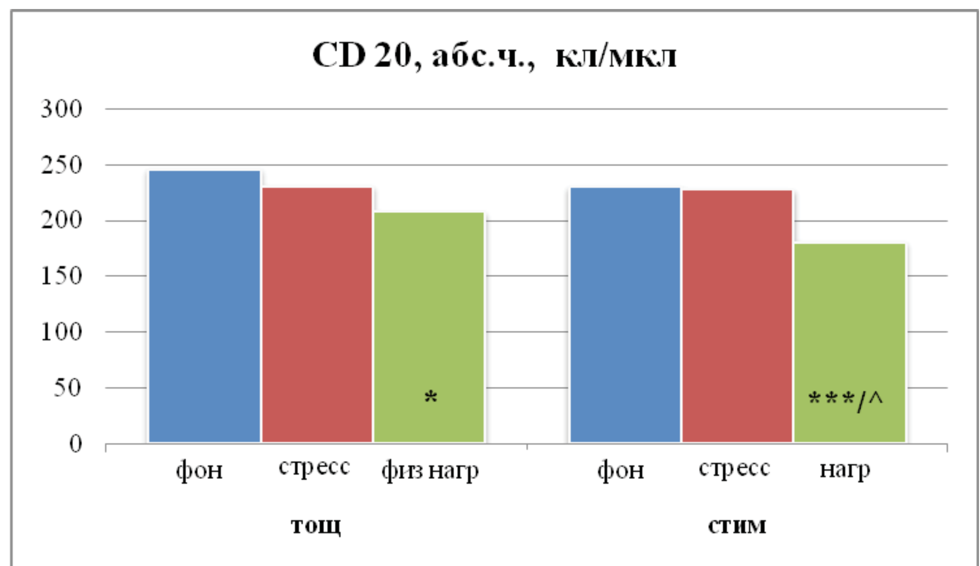
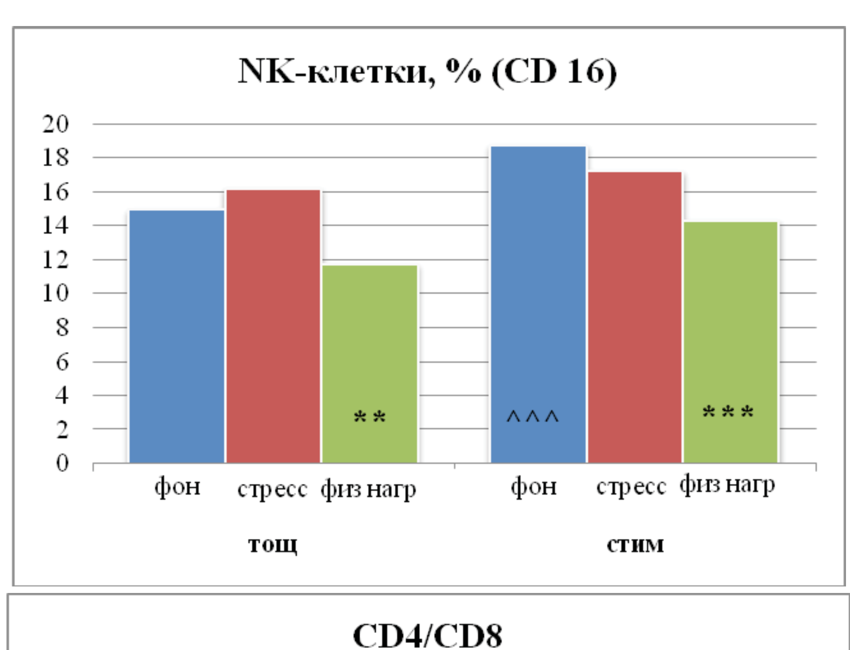


Рисунок 23 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 20 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^^ p < 0,01; ^^^^ p < 0,001.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



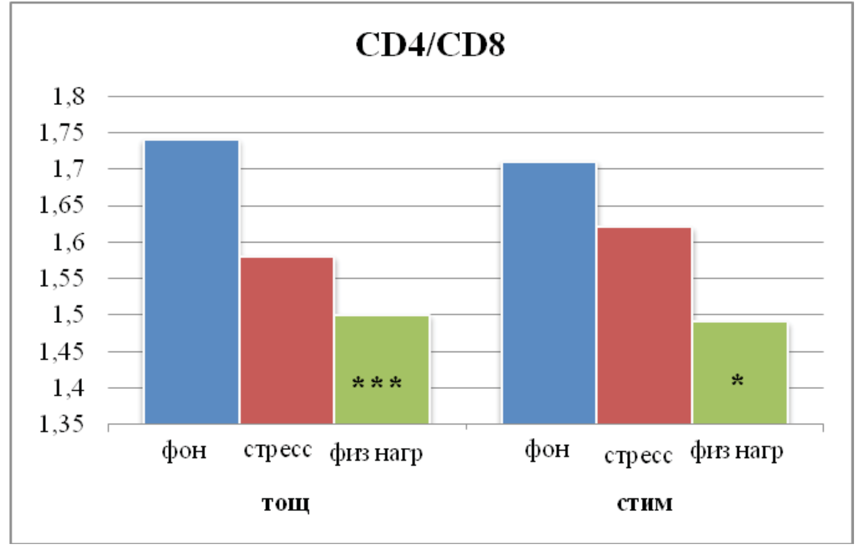
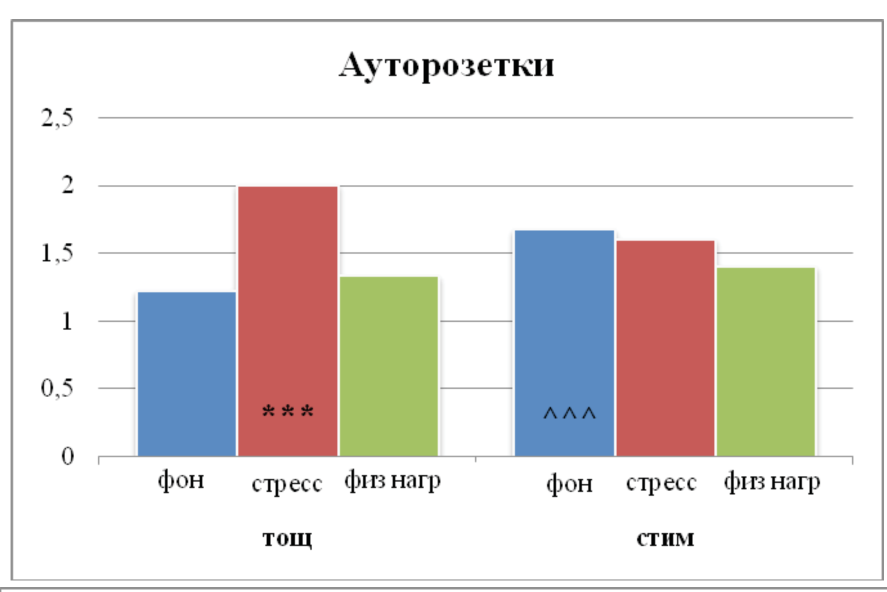


Рисунок 24 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание NK-клеток (CD 16) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; ** p < 0,02; *** p < 0,01;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^^ p < 0,01.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



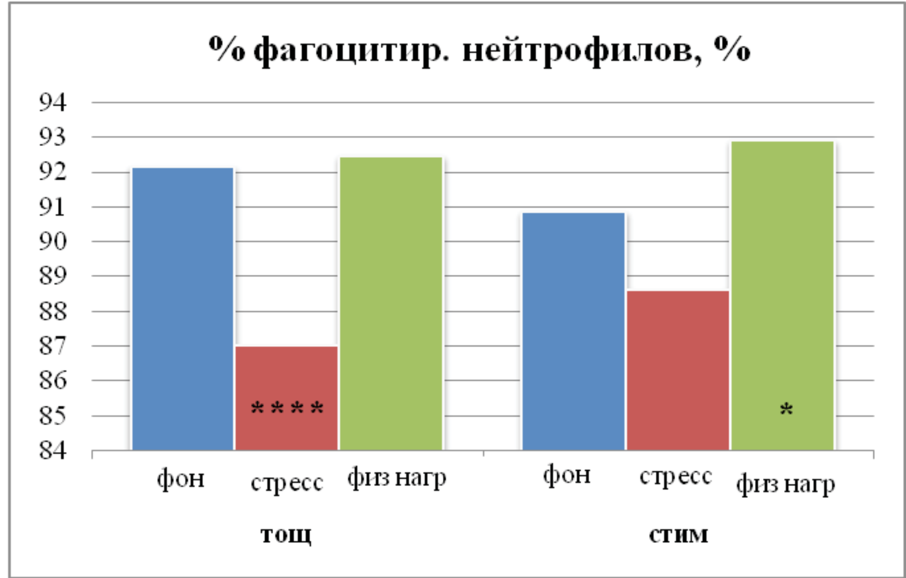
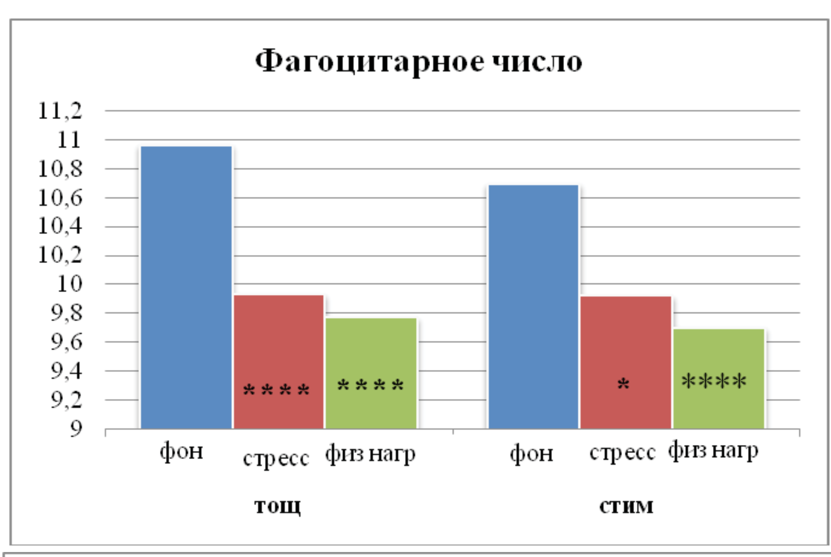


Рисунок 25 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на содержание ауторозеток и процентное содержание фагоцитирующих нейтрофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * $p < 0{,}05$; *** $p < 0{,}01$; **** $p < 0{,}001$;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^^ $p < 0{,}01$.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



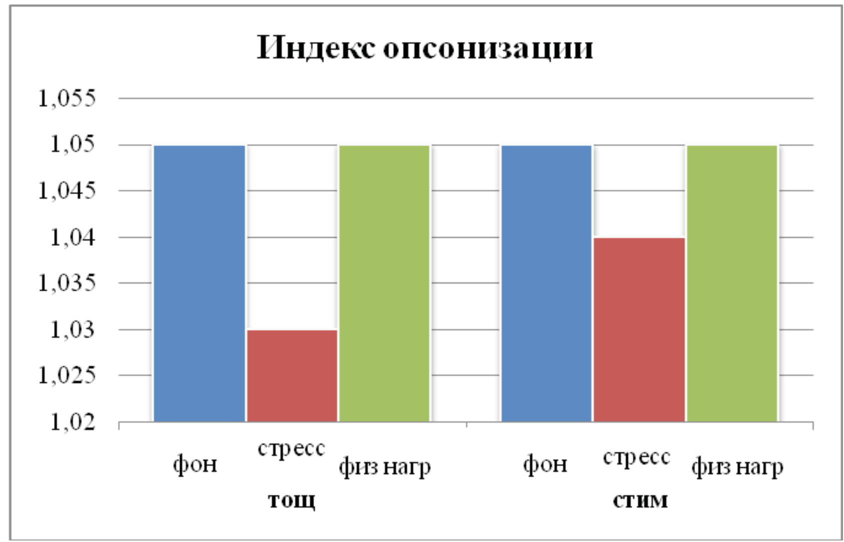


Рисунок 26 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на фагоцитарное число и индекс опсонизации в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; **** p < 0,001;*

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.

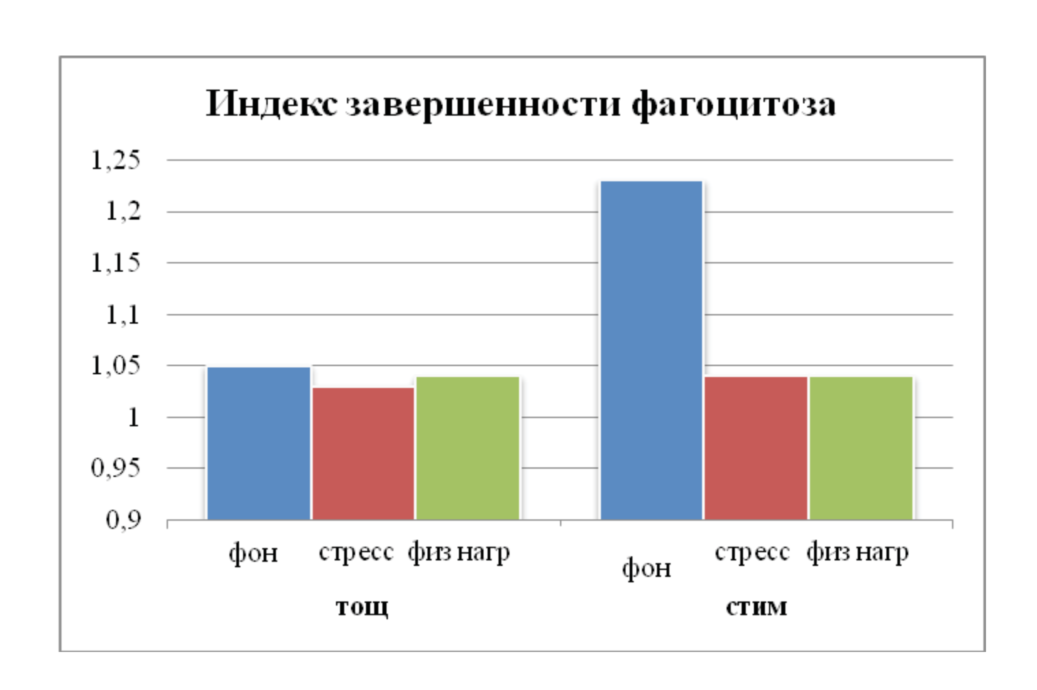
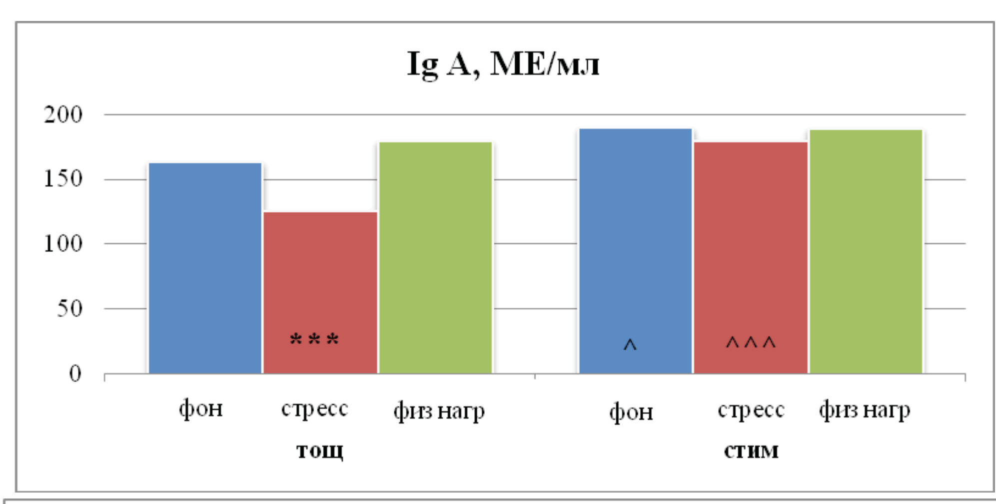


Рисунок 27 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на индекс завершенности фагоцитоза в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05.*
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



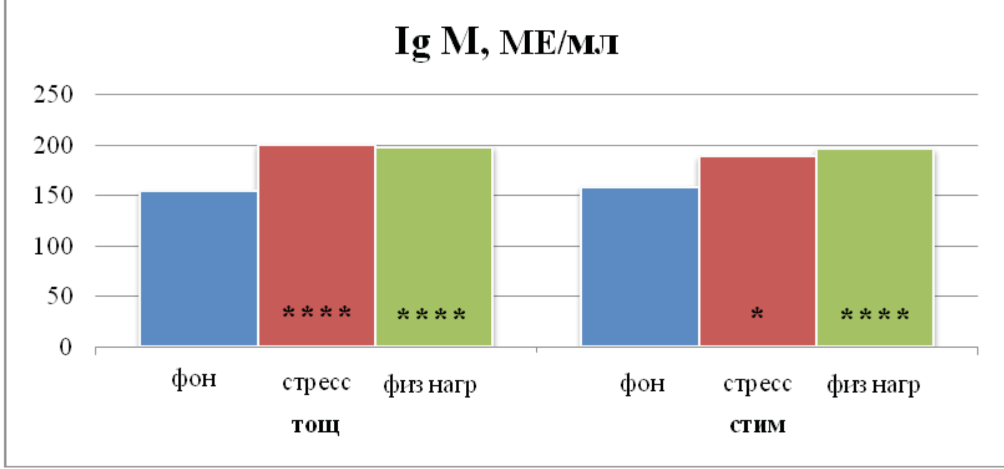
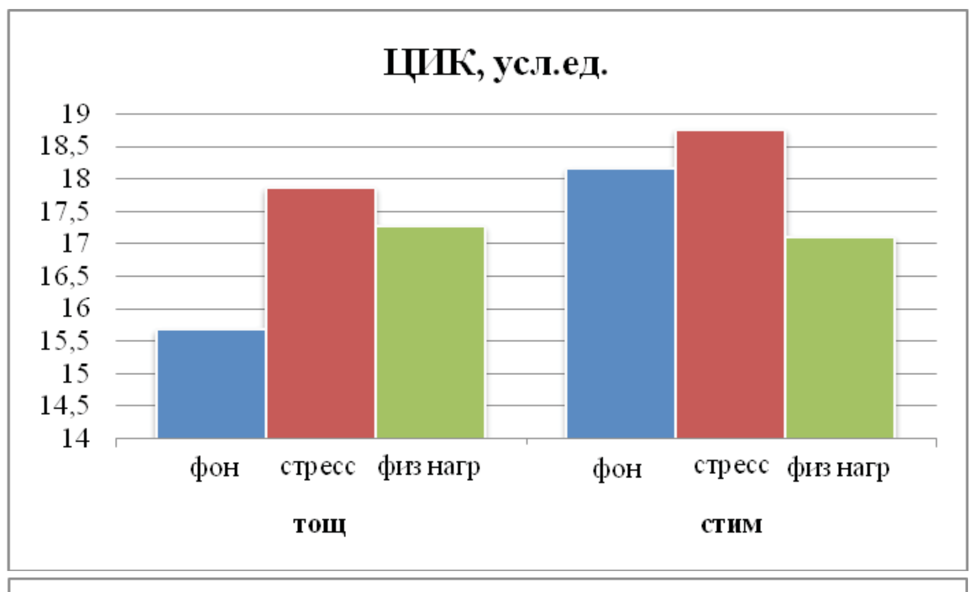


Рисунок 28 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию иммуноглобулинов класса А и М в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^^ p < 0,01.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



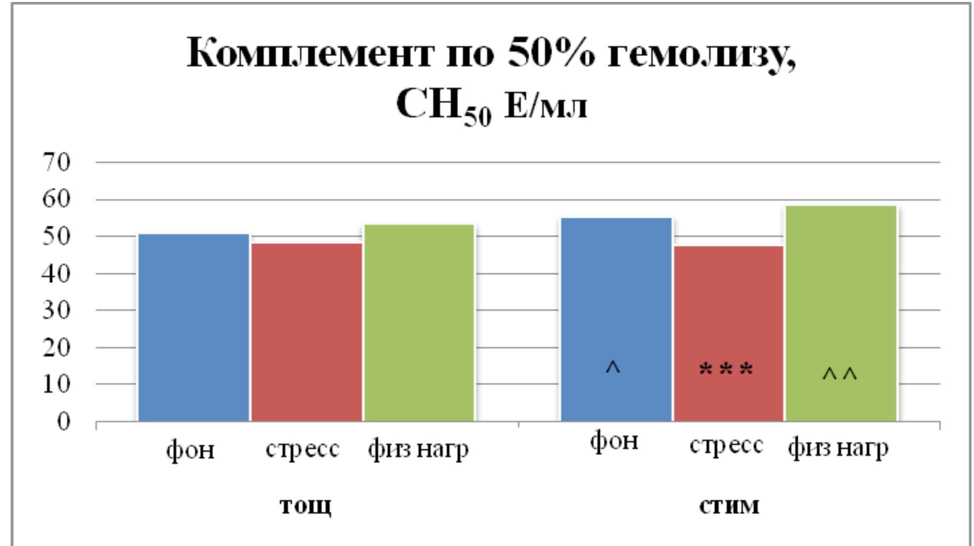


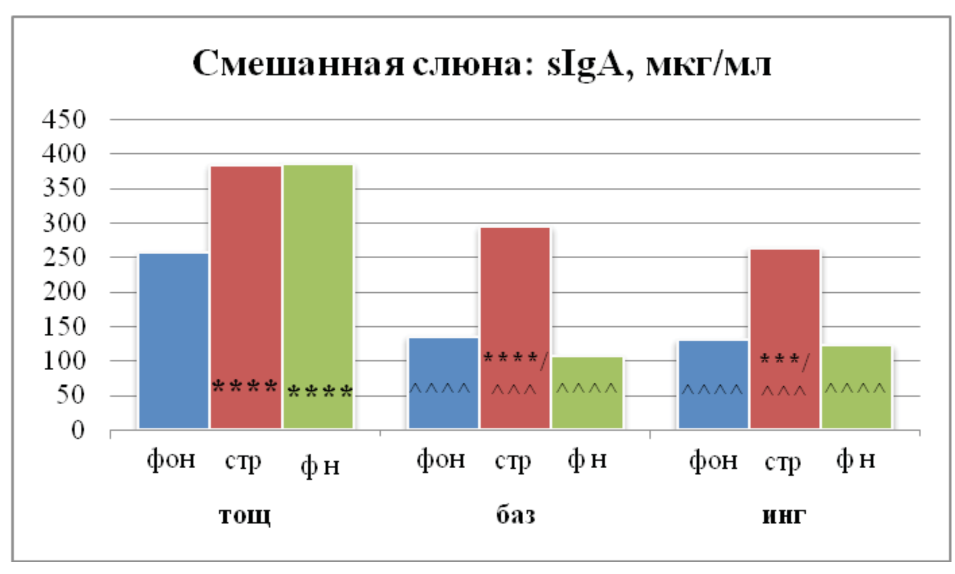
Рисунок 29 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию ЦИК и комплемента по 50% гемолизу в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (М±m)

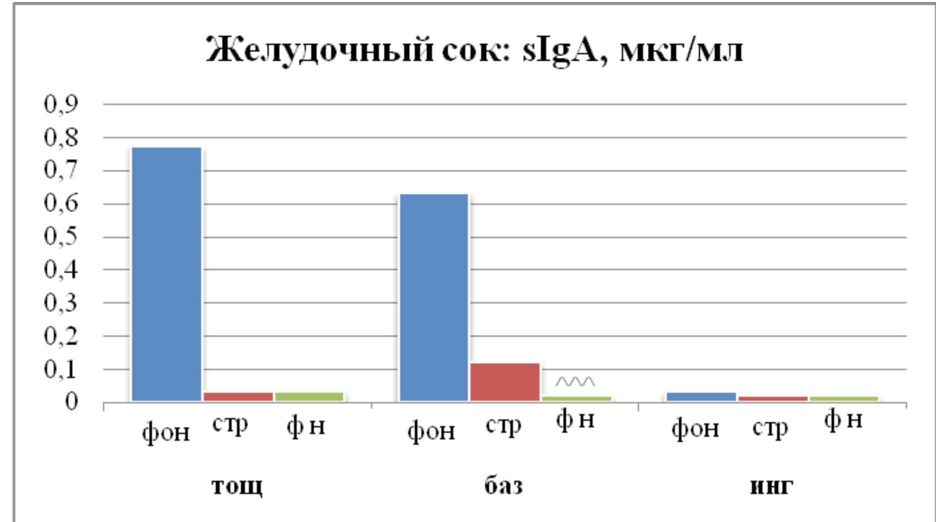
*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: *** p < 0,01;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^ p < 0,02.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.

Уровень цитокинов (Il 4, γ-ИФН) при этом не изменялся. Обращает на себя внимание достоверное падение концентрации sIgA в смешанной слюне в условиях базальной и ингибированной желудочной секреции (рисунок 30) и соответственно повышение ее в составе панкреатического сока в условиях стимулированной панкреатической секреции по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 31).





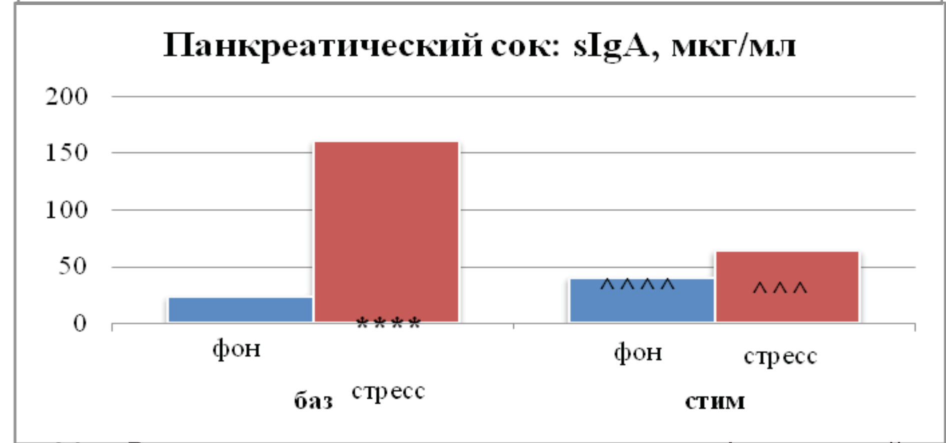


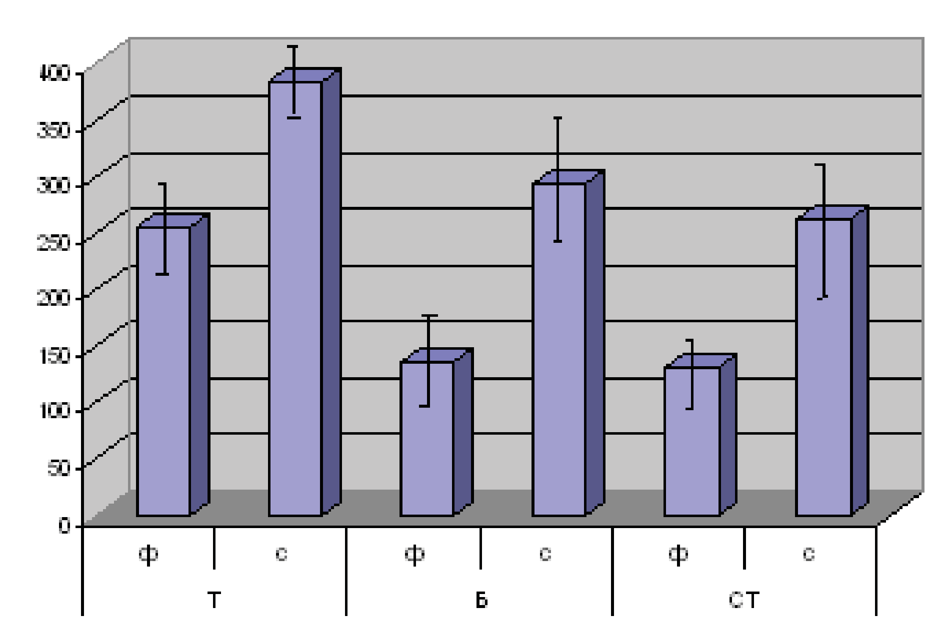
Рисунок 30 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию sIgA, в составе смешанной слюны, желудочного и панкреатического сока в условиях натощаковой (ТОЩ), базальной (БАЗ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях натощаковой секреции: ^^^ $p < 0,01$; ^^^^ $p < 0,001$.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.

Смешанная слюна: sIgA, мкг/мл



Панкреатический сок: sIgA, мкг/мл

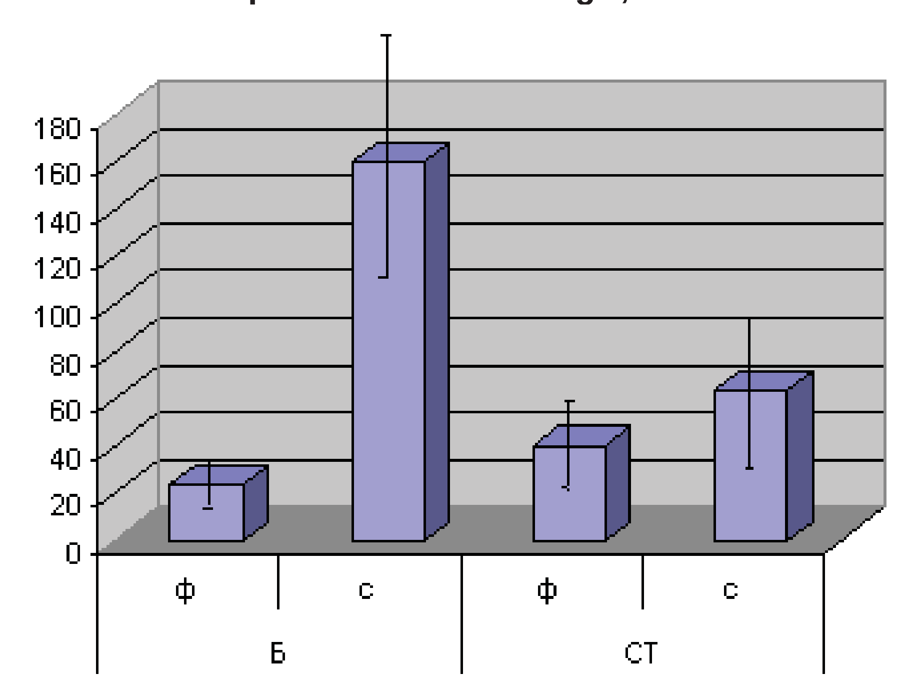


Рисунок 31 – Влияние эмоционального стресса на концентрацию sIg A в смешанной слюне и панкреатическом соке в условиях натощаковой (Т), базальной (Б) и стимулированной (СТ) панкреатической секреции

11.1 ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Анализ динамики изменения показателей иммунологического профиля продемонстрировал следующие изменения: в условиях тощаковой секреции после стрессового воздействия происходило достоверное повышение некоторых показателей лейкоцитарной формулы (рисунки

17-19): достоверное повышение общего числа лейкоцитов (рисунок 17) в основном за счет увеличения основных клеточных популяций (сегментоядерных нейтрофилов) (рисунок 18), процентного содержания лимфоцитов, моноцитов по отношению к соответствующим фоновым показателям (рисунок 19).

М.Ф. Захаровой, С.П. Левушкиным [10; 11] получены результаты, характеризующие изменения в лейкоцитарной формуле крови, а именно общего количества нейтрофилов и количества лимфоцитов: у спортсменов-легкоатлетов после 2 видов нагрузок наблюдалась вторая нейтрофильная фаза миогенного лейкоцитоза, лимфопения, резкая нейтрофилия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, отражающей реакцию раздражения костного мозга, предшествующей развитию утомления.

В нашем исследовании показатели лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы (рисунки 20-25) оказались более устойчивы к эмоциональному напряжению по сравнению с показателями лейкоцитарной формулы (рисунки 17-19). Так, в условиях тощаковой секреции после стрессового воздействия происходило достоверное повышение процентного содержания и абсолютного числа супрессорно-цитотоксической субпопуляции (CD 8+) (рисунок 22), ауторозеток (рисунок 25), снижение процентного содержания CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям.

Г.А. Егоровой [9] отмечено значительное уменьшение количества процента Т-лимфоцитов и повышение содержания В-лимфоцитов в периферической крови у студентов перед экзаменами. Выявлено уменьшение количества Т-лимфоцитов под действием эмоционального стресса И.А. Волчеком, Г.А. Егоровой [6; 9].

G.F. Solomon [54] сообщает об увеличении числа CD8 клеток при стрессе.

Сравнительный анализ показателей гуморального звена иммунной системы в межпищеварительный период после эмоционального напряжения выявил достоверное увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM), снижение концентрации IgA по отношению к таковым показателям в условиях фона (рисунок 28).

В этих условиях после стимуляции панкреатической секреции наблюдали снижение концентрации комплемента по 50% гемолизу по отношению к таковым показателям в условиях фона (рисунок 29), а также концентрации IgA и увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM) по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 28).

Более устойчивыми в этих условиях оказались механизмы выработки IgG и ЦИК (рисунок 29).

Наиболее чувствителен к эмоциональному стрессу оказался меха-

низм выделения sIgA, отмечено повышение его концентрации в составе смешанной слюны и панкреатического сока (рисунки 30, 31). Наиболее значимые изменения зафиксированы в секрете смешанной слюны.

В.А. Левандо и соавт. [16] отметил резкое снижение концентрации секреторного иммуноглобулина «А» (sIgA) в слюне студентов во время экзаменационной сессии.

Иммунитет находится в тесной взаимосвязи с системой гемостаза и составляет единую клеточно-гуморальную систему защиты, связующим звеном в которой выступают цитокины.

Цитокины, синтезируемые клетками иммунной системы, получили название интерлейкинов (ИЛ) – факторов межлейкоцитарного взаимодействия. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – белковый фактор, синтезируется и выделяется моноцитами и макрофагами. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой белок, синтезируемый Т-хелперами.

ИЛ-4 является основным цитокином Th 2 лимфоцитов. Эмоциональное напряжение вызывало значительное увеличение сывороточной концентрации ИЛ-4 и γ-ИФН (в условиях ингибирования желудочной секреции). В межпищеварительный период при стрессе происходило повышение концентрации γ-ИФН .

Эмоциональное напряжение вызвало достоверное понижение активности лизоцима в панкреатическом соке и в тощаковом секрете смешанной слюны (рисунок 32).

Эмоциональный стресс вызывал снижение концентрации лизоцима во всех порциях желудочного сока и в панкреатическом соке в условиях ацидификации дуоденума. В этих условиях в смешанной слюне показатели концентрации лизоцима оставались устойчивы к эмоциогенному фактору.

Таким образом, в нашем исследовании реакция пищеварительных желез на эмоциональное напряжение сопровождается повышением концентрации секреторного IgA в смешанной слюне и панкреатическом соке.

Однако усиление продукции sIgA не может полностью обеспечить защиту слизистой от действия стрессора, что приводит к повышению уровня сывороточного IgM. При этом показатели концентрации лизоцима в смешанной слюне оставались стабильными, а в панкреатическом соке достоверно снижались. Активность лизоцима в смешанной слюне и панкреатическом соке падала.

Эмоциональное напряжение вызывает совмещенные (зачастую однонаправленные) изменения в деятельности защитных факторов слюнных желез, желудка и поджелудочной железы.

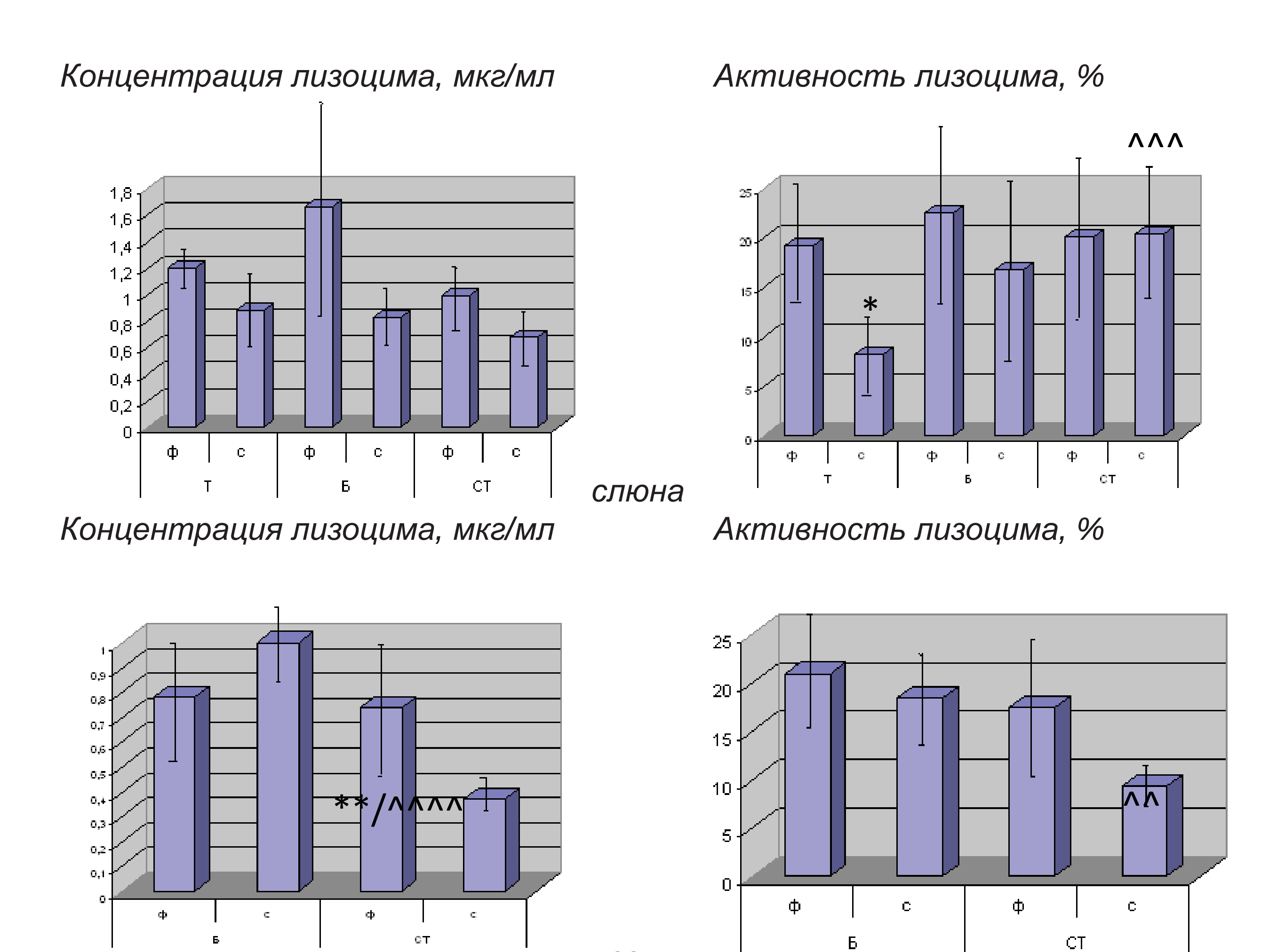


Рисунок 32 – Влияние эмоционального стресса на концентрацию и активность лизоцима в смешанной слюне и панкреатическом соке в условиях тощаковой (Т), базальной (Б) и стимулированной (СТ) панкреатической секреции

*Примечание: различия достоверны относительно показателей в условиях фона: *р<0,05; ** р<0,01, различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^ р<0,02; ^^^ р<0,01; ^^^^ р < 0,001.*

Наиболее вероятным механизмом стресс-индуцированных изменений иммунитета является активация симпатоадреналовой системы, регулирующее действие которой доказано на всех стадиях иммунного ответа [30; 31; 47]. Кроме того, в модуляции иммунных процессов при стрессе особая роль отводится гормонам надпочечников, так как характер иммунного ответа определяется дозой и продолжительностью их воздействия [7; 34].

Анализ показателей иммунного статуса выявил высокую чувствительность некоторых звеньев иммунитета к эмоциогенному стрессору. Выявлено потенцирующее действие стрессора на Т-клеточный иммунитет при выраженном повышении концентрации сывороточного JgM и активности клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности.

11.2 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

В условиях тощаковой секреции после физической нагрузки происходило достоверное снижение процентного содержания лимфоцитов (рисунок 19), абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD 3+) (рисунок 20), снижение процентного содержания и и абсолютного числа хелперно-индукторной субпопуляции CD 4+ (рисунок 21), снижение процентного содержания и абсолютного числа CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям. При этих условиях также снижались процентное содержание NK-клеток и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 (рисунок 24), фагоцитарное число (рисунок 26) и повышалась концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM) (рисунок 28) по отношению к таковым показателям в условиях фона.

При стимуляции панкреатической секреции после физической нагрузки происходило достоверное повышение общего числа лейкоцитов (рисунок 17) в основном за счет увеличения основных клеточных популяций палочкоядерных нейтрофилов (рисунок 18) и снижение процентного содержания эозинофилов в крови (рисунок 17), процентного содержания лимфоцитов (рисунок 19) по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции. При этом наблюдали снижение процентного содержания и абсолютного числа CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям и по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции. При этих условиях также снижались процентное содержание NK-клеток и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 (рисунок 24), фагоцитарное число (рисунок 26) и повышались процент фагоцитирующих нейтрофилов (рисунок 25), концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM) (рисунок 28), концентрация комплемента по 50% гемолизу в крови (рисунок 29) по отношению к таковым показателям в условиях фона.

Исследования последних лет показывают, что интенсивные физические нагрузки могут сопровождаться иммуносупрессией, развитие которой затрагивает иммунокомпетентные клетки различных субпопуляций, такие как хелперно-индуцирующие лимфоциты, цитотоксические клетки, натуральные киллеры, лимфокин-активированные киллерные клетки, моноциты и др. [5]. Ее механизмы в достаточной степени не изучены и являются мультифакториальными. Поэтому при различных видах спортивной деятельности характер клеточных реакций неодинаков.

М.Ф. Захарова [10] изучала адаптационные возможности организма высококвалифицированных легкоатлетов по 2 видам физических нагрузок. Первый вид физической нагрузки использовался в подготовительном периоде и состоял из двухнедельного тренировочного цикла (6 раз в неделю, 1 раз в день, продолжительностью 1,5-2 часа). Второй

вид нагрузки использовался в соревновательном периоде и представлял собой участие спортсменов в соревнованиях по двум дистанциям (200 и 400 м). В ходе исследования у спортсменов-легкоатлетов были выявлены лимфопения, резкая нейтрофилия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. По мере развития утомления в крови отмечалось резкое уменьшение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов. Через 24 часа происходило полное восстановление лейкоцитарной формулы крови.

Ю.И. Стерниным и Г.Ю. Кноррингом [27] установлено при воздействии краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) тренировок у спортсменов угнетение микробицидной активности нейтрофильного звена с истощением адаптационных резервов нейтрофилов.

К настоящему времени имеются данные о влиянии физических нагрузок и стресса на уровень иммуноглобулинов у спортсменов высших достижений. Н.В. Шартановой [39] выявлено одновременное снижение уровня иммуноглобулинов различных классов (JgM и IgG, IgA и IgG, JgM и IgE).

Ю.И. Стерниным и Г.Ю. Кноррингом [27] установлено, что при воздействии краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) тренировок, у спортсменов на фоне нарастающих нагрузок в период подготовки к соревнованиям отмечалась выраженная тенденция, а к концу 1-го месяца тренировок – достоверное различие в динамике всех трех классов иммуноглобулинов и нормальных антител. При изучении влияния физических нагрузок на иммунную систему выявлено, что выраженность недостаточности Т-клеточного звена нарастает к концу 1-го месяца тренировок сезона. Отмечается иммунодефицит клеточного звена, снижение содержания CD3+-клеток, дальнейшее уменьшение содержания CD4+ с инверсией иммунорегуляторного индекса, усиление цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток.

При стимуляции панкреатической секреции после физической нагрузки происходило снижение концентрации секреторного IgA в смешанной слюне и повышение его в панкреатическом соке (рис.13) по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции.

Н.В. Шартановой [39] проведено комплексное обследование по оценке некоторых показателей мукозального иммунитета, включающее оценку содержания и активности лизоцима, sIgA, лактоферрина, IgA, IgG в слюне. Было установлено снижение активности лизоцима в слюне у 137 (64,3%) спортсменов высших достижений. Установлено, что более частое и выраженное снижение активности лизоцима отмечается у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (лыжные гонки, биатлон), спортивными играми (бейсбол, водное поло, волейбол, софтбол, теннис, хоккей на траве и др.) и спортом со сложной координацией (прыжки в воду, прыжки на батуте, спортивная гимнастика, сноуборд). Снижение уровня IgA в слюне выявлено у 94 из 136 (69,1%)

спортсменов. Снижение содержания IgA в слюне наиболее часто отмечалось в спорте со сложной координацией (71,4%), циклических видах спорта (70%) и реже у фехтовальщиков (30%), конном спорте, скалолазании (35,3%), технических видах спорта (20%) [24].

Реже снижение активности лизоцима в смешанной слюне встречалось у спортсменов технических видов спорта (пулевая стрельба, стрельба из лука и др.) [24].

Интенсивные мышечные упражнения вызывают повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-Ip, TNFa, ростковых факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибропластов (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), ангиопоэтин-1, эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF), тромбоцитарный фактор росТа(PDGF), модулятор иммунного ответа – трансформирующий фактор роста бета (TGF beta) [42].

По данным T. Ibfelt et al. (2002), при любой физической нагрузке в крови мобилизуются CD4+ и CD8+ лимфоциты, однако их число после упражнений всегда ниже, чем до него. При этом клетки всегда функционально «поляризованы» в зависимости от цитокинов, которые они продуцируют. Тип 1 Т-лимфоцитов продуцирует ИФН-γ, тогда как тип 2 – ИЛ-4. После физических упражнений снижается количество клеток типа 1. Авторы исследовали механизмы, лежащие в основе изменения баланса между типами 1 и 2 цитокин-продуцирующих клеток при физических упражнениях у спортсменов после бега в течение 1,5 час. Установлено, что после нагрузки внутриклеточная экспрессия ИФН-γ в клетках с маркерами CD8+ снижалась, тогда как экспрессия ИЛ-2 и ИЛ-4 не изменялась в субпопуляциях клеток CD4+ и CD+. Снижение Т-клеток CD8+, продуцирующих ИФН-у, коррелировало со снижением числа Т-клеток памяти среди CD8+ лимфоцитов (Ibfelt T. et al., 2002).

Henson D.A. et al. (2004) обнаружили, что секреция ИФН-γ у марафонцев существенно выше, чем у нетренированных людей.

Высвобождение перечисленных цитокинов играет ключевое значение для развития рабочей гипертрофии мышечной системы и, следовательно, адаптации к интенсивным мышечным напряжениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Апчел В. Я., Цыган В. Н. Стресс и стрессустойчивость человека. СПб. : Изд-во ВМА, 1999. 74 с.

2 Бацков С. С, Лапаев И. Б., Цыган В. Н. Основы клинической иммунологии (руководство врачей). СПб., 2003. 121 с.

3 Бережная Н. М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте // Аллергология и иммунология. 2000. Т.1, №1. С.45-60.

4 Бобков Ю. Г., Виноградов Ю. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. М. : Медицина, 1984. 208 с.

5 Волков В. Н., Исаев А. П., Юсупов Х. М. Челябинск : УГАФК, 1996. 342 с.

6 Волчек И. А. Клинико-иммунологические характеристики ближайших и отдаленных последствий влияния на организм человека экстремальных факторов внешней среды : дис. … д-ра мед. наук. М., 1999. 380 с.

7 Гриневич Ю. А. Кинетика образования розеток клетками крови и небных миндалин, больных хроническим тонзиллитом при взаимодействии с сенсибилизированными эритроцитами барана in vitro // ЖМЭИ. 1974. №1. С. 97-101.

8 Громбах М. Школа и психическое здоровье учащихся. М.,1988. 205 с.

9 Егорова Г. А. Особенности неспецифических адаптационных реакций и иммунного статуса у студентов в процессе адаптации к условиям обучения в ВУЗе : дис. ...канд. биол. наук. М., 2000. 154 с.

10 Захарова М. Ф., Левушкин С. П. Влияние различных видов физических нагрузок на показатели ферментативной активности лимфоцитов периферической крови спортсменов. URL. http://www.teoriya.ru/ru

11 Захарова М. Ф. Влияние различных видов физических нагрузок на показатели ферментативной активности лимфоцитов периферической крови спортсменов // Lib.sportedu.ru/Press/TPPEVS. 2012. №1. С. 57-59.

12 Караулов А. В. Клиническая иммунология. М. : Мед. информационное агентство, 1999. 234 с.

13 Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Иммунология для врача. СПб. : Гиппократ, 1998. 156 с.

14 Корнева Е. А., Шхинек Э. К. Гормоны и иммунная система. Л. : Наука, 1988. 251 с.

15 Костина Л. В., Хорошилова Н. В., Ванеева Т. В. и др. Влияние интенсивных физических нагрузок на параметры иммунитета у спортсменов-фехтовальщиков высокого класса // Мед.иммунология. 2002. Т.4, № 2. С. 331-332.

16 Левандо В. А., Суздальский Р. С., Кассиль Г. Н. и др. Стрессорные иммунодефициты у человека // Успехи физиол. наук. 1990. №3. С. 79-97.
17 Першин Б. Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. М, 1994. 190 с.
18 Петров Р. В. Иммунология. М. : Медицина, 1987. 356 с.
19 Петров Р. В., Атауллаханов Р. И. Клеточные мембраны и иммунитет. М. : Высшая школа, 1991.
20 Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / пер. с англ. М. : Мир, 2000. 592 с.
21 Сабсай Б. Н. Сравнительная оценка некоторых методов определения протеолитической активности желудочного сока // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1966. Т. 52, № 9. С. 117-120.
22 Сажина Н. В., Кузнецов А. П., Смелышева Л. Н. Влияние эмоционального напряжения на некоторые показатели иммунологического профиля у здорового человека // XXI съезд Физиологического об-ва им. И. П. Павлова : тезизы докладов. М. ; Калуга : Типография ООО «БЭСТ-принт», 2010. С.533-534.
23 Сажина Н. В. Влияние эмоционального напряжения на секреторную деятельность пищеварительных желез и иммунологический профиль здорового человека // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. 2011. Т.16, №3. С.185-189.
24 Сажина Н. В. Секреторная функция желудка и некоторые показатели иммунного статуса здорового человека в условиях эмоционального напряжения // Вестник Тюменского государственного университета. «Медико-биологические науки». Тюмень. 2012. № 6. С. 148-153.
25 Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М. : АПП «Джангар», 2000. 184 с.
26 Семенов Е. Е., Мрих О. В., Сабиров Т. Т. Значение ряда местных механизмов в возникновении острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ // Здравоохранение Башкортостана. 2000. №2. С.98-100.
27 Стернин Ю. И., Кнорринг Г. Ю. Особенности состояния иммунной системы при спортивной деятельности // Лечащий врач. 2008. № 8.
28 Стогний В. И., Гомек В. П., Воропаева Л. В. и др. Способ определения активности лизоцима в слюне и сыворотке крови // Лаб.дело. 1989. №6. С.15-17.
29 Суздальнинкий Р. С., Левандо В. А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека // Теория и практика физической культуры. 1998. №10. С. 43-46.
30 Филаретов А. А., Подвигина Т. Т., Филаретова Л. П . Адаптация как функция гипофизарно-адренокортикальной системы. СПб. : Наука, 1994. 59 с.
31 Филаретова Л. П. Стрессорные язвы желудка: защитная роль

гормонов гипофизарно-адренокортикальной системы // Физиол. журн. им И.М. Сеченова. 1995. Т.81, №3. С.50-53.

32 Фурдуй Ф. И. Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев, 1973. 189 с.

33 Хаитов Р. М., Пинегии Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. 2001. № 4. С. 4-6.

34 Хаитов Р. М., Лесков В. П. Иммунитет и стресс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2001. Т.86, №3. С. 254-267.

35 Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2000. Т.87, №8. С. 1060-1071.

36 Цыган В. Н. Средства восстановления работоспособности в экстремальных условиях спортивной деятельности // Ананьевские чтения : тезисы научно-практ. конф. / под ред. А. А. Крылова. СПб., 2000. С. 49-51.

37 Чазов Е. И. Сердце и XX век. М. : Педагогика, 1982. 128 с.

38 Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Клинин В. Г. и др. Иммунология. Екатеринбург : Уро РАН, 2002. 260 с.

39 Шартанова Н. В. Аллергия и спорт : дис. …д-ра мед. наук. М., 2013. 210 с.

40 Эверли Дж. С., Розенфельд Р. Стресс: природа и лечение. М. : Медицина, 1985. 224 с.

41 Ярилин А. А. Основы иммунологии. М. : Медицина. 1999. 257 с.

42 Barbaer Y., Toren P., Achiron A. et al. T-cell subsets in observe compulsive disorder // Neuropsychobiology. 1996. Vol. 34. №2. P. 63-66.

43 Eschbach L. F., Webster M. J., Boyd J. C. et al. The effect of Siberian ginseng (Elcuterococcus) on substrate utilization and performens // Int. J. Sport Nutr.Exerc.Metab. 2000. Dec. 10 (4).P. 444-451.

44 Fornes P., Lecomte D. Sudden death and physical activiti and sports // Rev. Prat. 2001. P. 31-35.

45 Lannergard A., Fohlman J., Wesslen L. at all. Immune function in Swedish elite onentccrs // Scand. J. Med. Sci Sports. 2001. Oct. 11 (5). P. 259-266.

46 Lieberman H. R. The effects of ginseng, ephedrine and caffeine on cognitive performens, mood and energy // Nutr. Rev. 2001.59 (4). P. 91-102.

47 Ma Huegung, Zhahg Li, Zhou Yong. Beijing Univit radit // Clin. Med. 1996. 19, Suppl. P. 66-68.

48 MacKinnon LT. Special feature for the Olympics: effect of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes // Immunol Cell Biol. 2000. Oct. 78 (5).P. 500-509.

49 Mellert T. K., Gatchell M. L., Sparks L. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa // Otolalyng Head Neck Surg. 1992. V.106(2). P.181-188.

50 Pellicia A., Maron B. Athletes hart electrocardiogram mimicking

hypertrophic cardiomyopati // Curr. Cardiol. Rep. 2001. Mar. 3(2). P. 147 -151.

51 Raschka C, Parzeller M., Kind M. Organ patology causing sudden death in athletes. Interna studi of autopsies (Germany,Austria, Switzerland) // Med. Klin. 1999. Sep.1.94 (9). P. 473-477.

52 Richardson M. A., Post-White I., Crimm E. A. et al. Copind life attitudes and group support after breast cancer treatment // Aftern. Ther. Health. Med. 1997. Vol. 3.№2. P.114-127.

53 Serra-Grima R., Kstorch M. at all. Marked ventricular repolarization abnormalities in highly trained athletes electrocardiograms: clinical and prognostic implication // J.Am.Coll. Cardiol. 2000. Oct. 36 (4). P.1310-1316.

54 Solomon G. F., Segerstrom S. C., Grohr D. et.al. Shaking upimmunity: psychological and disaster // Psychosom. Med. 1997. Vol. 59. №2. P. 114-127.

55 Sufredini A., Fromm R. at all. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin // N. Engl. J.Med. 1989. №321. P. 280-287.

Научное издание

Кузнецов Александр Павлович
Грязных Андрей Витальевич
Сажина Нина Витальевна

ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Монография

Редактор О.Г. Арефьева

Подписано в печать 05.02.15	Формат 60х84 1/16	Бумага 80 г/м^2
Печать цифровая	Усл.печ.л. 9,37	Уч.-изд.л.9,37
Заказ № 18	Тираж 500	

Редакционно-издательский центр КГУ.
640000, г. Курган, ул.Советская, 63/4.
Курганский государственный университет.

УДК 612
ББК 28.91
К 89

Рецензенты

• начальник отдела подготовки кадров ГБУ Курганской областной клинической больницы, доктор медицинских наук, профессор В.А. Дюльдин;

• доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ГБУ «Клинико-диагностический центр гастроэнтерологии» В.В. Плотников.

Печатается по решению научного совета Курганского государственного университета.

Кузнецов А. П., Грязных А. В., Сажина Н. В. Физиология иммунной системы : монография. Курган : Изд-во Курганского гос. ун-та, 2015. 150 с.

В монографии представлены современные сведения о строении и функциях иммунной системы. Рассмотрены механизмы клеточного и гуморального иммунитета как единого процесса иммунной реакции.

Особое внимание уделено роли различных цитокинов в регуляции иммунной реакции и специфическим особенностям иммунитета дыхательной, пищеварительной системы и кожи. Отражено действие различных факторов на иммунитет и рассмотрены иммуннодифицитные состояния иммунной системы при занятиях различными видами спорта и при физической нагрузке.

Представлен материал по влиянию физической нагрузки на иммунную систему организма, полученный в лаборатории «Физиология экстремальных состояний» Курганского государственного университета.

Монография представляет интерес для специалистов в области иммунологии, общей, спортивной и возрастной физиологии, а также для всех, кто интересуется проблемами иммунологии.

УДК 612
ББК 28.91

ISBN 978-5-4217-0296-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Любой живой организм может функционировать только при слаженной работе всех систем. Он должен поглощать, дышать, выделять, воспроизводить себе подобных и отвечать на различные стимулы окружающей среды. Исполнители этих различных функций – клетки, ткани и органы пищеварительной, дыхательной, выделительной, репродуктивной, мышечной, костной и нервной систем. К числу жизненно необходимых систем относится и иммунная система, в состав которой входят различные клетки, ткани и органы, ограждающие организм от потенциально опасных патогенов окружающей среды. Однако эволюционно иммунная система возникла для того, чтобы оградить не только от внешних воздействий и опасностей, но и от угрозы внутренних нарушений.

Если собрать воедино всю фрагментарную информацию по эволюции иммунитета, добытую в опытах на животных различных групп, то можно утверждать, что эволюция адаптивного иммунного ответа насчитывает около 400 миллионов лет и восходит к палеозою. Причем зарождение иммунной системы следует отнести к самому раннему периоду этой эры, кембрию, с его беспозвоночными, чьи иммунные реакции отчетливо выявляются методиками сегодняшнего дня (Э. Купер, 1980).

В настоящее время выделяют три основных филогенетических уровня иммуноэволюции.

1 Квазииммунное распознавание, свойственное как беспозвоночным, так и позвоночным, удается обнаружить у кишечнополостных, оболочников и млекопитающих. В широком смысле – это аллогенная несовместимость.

2 Примитивный клеточный иммунитет. Это появление алло-трансплантационной несовместимости. Наблюдается у беспозвоночных, кольчатых червей и иглокожих. У этих животных есть специфический иммунитет с кратковременной памятью.

3 Интегрированный клеточный и гуморальный иммунитет, присущий рыбам, амфибиям, рептилиям, птицам и млекопитающим.

Именно интегрированный клеточный и гуморальный иммунитет представляет собой высокий уровень иммуноэволюции. Он вбирает в себя системы надзоров двух предшествующих типов, более сложен по сравнению с ними и включает в себя Т- и В-клеточный иммунитет. Есть точка зрения, что Т-клетка – филогенетически самая древняя иммунная клетка. В-клеточный иммунитет, сопряженный с синтезом антител, достояние, по-видимому, только позвоночных. Еще одним важным, ключевым типом клеток в иммунитете является вездесущий макрофаг, который ведет свою родословную от простейших, обладающих амебоидной активностью.

В настоящем разделе представлены наиболее известные современные сведения о механизмах иммунитета, со всеми его сложными и многообразными проявлениями у млекопитающих и, в частности, у человека.

1 СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Термин «иммунитет» (в переводе с латинского «освобождение от чего-либо») первоначально обозначал освобождение от воинской службы или уплаты податей.

В наше время понятие «иммунитет» претерпело и продолжает претерпевать значительные изменения. Начало изменений следует связать с изобретением микроскопа, благодаря которому удалось обнаружить первую группу болезнетворных микроорганизмов – болезнетворные бактерии. Сельский английский врач Эдвард Дженнер в конце XVIII века сообщил о первой удачной попытке предотвращения заболевания посредством иммунизации. Он отметил весьма примечательный факт, что молочницы и фермеры часто заражались коровьей оспой, но позднее, как правило, становились невосприимчивыми к натуральной оспе. Дженнер преднамеренно ввел маленькому мальчику от доильницы гной из пустулы коровьей оспы и установил, что ребенок стал иммунным к натуральной оспе.

В XIX столетии Пастер во Франции и Кох в Германии, базируясь на открытии Дженнера, разработали теорию микробной этиологии заболеваний. Пожалуй, становление иммунологии как науки следует связать с открытием ими антибактериальных факторов в крови животных, иммунизированных микробными клетками. Причем, как это часто бывает в науке, помог случай, скорее всего связанный с рассеянностью Пастера. Он забыл на лабораторной полке культуру возбудителей холеры кур. После длительного отсутствия он обнаружил, что микробы, перенесшие прогревание и высушивание, потеряли способность вызывать заболевание. Однако примечательным оказалось то, что куры, получившие эти неполноценные клетки, оказались защищенными против свежей культуры холерных бактерий. Причем ослабленные бактерии не только не вызывали заболевания, а напротив, индуцировали иммунитет. Именно это наблюдение легло в основу создания вакцин.

В развитии и становлении иммунологии следует отметить открытия двух великих ученых – И.И. Мечникова и П. Эрлиха, которые стали основателями соответственно клеточного и гуморального иммунитета. В 80-х годах XIX века Илья Ильич Мечников разработал учение о фагоцитозе, которое легло в основу теории клеточного иммунитета. С 1880 г. Пауль Эрлих изменил область своих научных интересов и начал работать в лаборатории у Роберта Коха, посвящая себя иммунологии, и создает школу гуморального иммунитета.

Справедливости ради следует указать, что Мечников и Эрлих были активными оппонентами и непримиримыми противниками, отстаивавшими, на их взгляд, две принципиально разные, несоединимые концепции иммунитета. Даже решение Нобелевского комитета о присуждении

премии за 1908 год Мечникову и Эрлиху за создание соответственно фагоцитарной и гуморальной теорий иммунитета фактически не привело к взаимопониманию этих научных школ. И только открытия последних лет позволили говорить о клеточном и гуморальном иммунитете как о едином процессе иммунной системы организма.

1.1 ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Система иммунитета организма контролирует качественное постоянство внутренней среды, обеспечивая сохранение антигенного постоянства клеток и тканей в течение всей жизни (Р.В. Петров, Р.И. Атауллаханов, 1991). С помощью иммунитета организм защищается от:

1) мутационных или состарившихся «своих» клеток;

2) вторжения генетически чужеродных клеток, способных самостоятельно развиваться в организме, в частности от микроорганизмов, простейших, дрожжей, грибов, а также продуктов их жизнедеятельности;

3) многоклеточных «агрессоров», например гельминтов и клеток или тканей любых других организмов;

4) внутриклеточных паразитов, вирусов, риккетсий, лептоспор.

Функциональные элементы иммунной системы можно встретить практически в любом участке организма. Они досконально «ощупывают» каждую клетку с помощью специально узнающих рецепторных структур и реагируют не только на чужие клетки или скопление клеток, но и на чужеродные молекулы и даже относительно небольшие химические группировки, если таковые не являются обычной составляющей данного организма. Чужеродные, а также измененные «свои» структуры принято называть *антигенами*.

В роли антигенов чаще всего выступают биополимеры – белки или полисахариды, встроенные в состав чужеродных клеток или отделяющиеся от них. Полагают, что иммунная система анализирует трехмерную структуру каждого биополимера, проверяя небольшие участки на поверхности молекулы. При этом участки могут быть весьма незначительными и включать в себя всего несколько остатков аминокислот или сахаров. Имеются сведения, что иммунная система может реагировать и на более мелкие структуры – гаптены, если они ассоциированы с более крупными молекулами. Причем не имеет значения, присоединен гаптен к чужеродному биополимеру или он связан с достаточно крупной молекулой своего организма, которая сама по себе не является «чужой».

1.2 МОРФОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Подобно другим системам организма иммунная система имеет свои клетки и органы. К её клеткам относятся лимфоциты, фагоциты, гранулярные лейкоциты, тучные клетки, а также некоторые типы эпи-

телиальных и ретикулярных клеток. Органы иммунной системы представлены костным мозгом, тимусом, селезенкой, лимфатическим узлами, пейеровыми бляшками, окологлоточными миндалинами, аппендиксом и другими скоплениями лимфоидных клеток (рисунок 1). Значительная часть клеток иммунной системы сосредоточена в перечисленных органах, другая часть разрознена и самостоятельно передвигается по всему телу.

Обозначения, представленные на рисунке 1:

1) слезные железы (эти железы производят слезную жидкость, которая содержит защитный энзим); *2) аденоиды*; 3) *миндалины* (эти две железы и аденоиды производят антитела против поступающих через рот или нос организмов); 4) *надблоковый узел; 5) торакальный проток;* 6) *подключичные вены* (лимфа движется из верхней правой части организма в правую подключичную вену, в то время как лимфа из всех остальных частей организма скапливается в торакальном протоке, двигаясь оттуда в левую подключичную вену); *7) селезенка* (некоторые виды лимфоцитов созревают и затем хранятся в селезенке, самом большом из лимфатических органов); *8) желудок* (кислота и энзимы, выделяемые здесь, разрушают поступающие в пищеварительную систему микроорганизмы); *9) пейерова бляшка* (скопления лимфатической ткани, называемые Пейеровыми бляшками, находятся в нижней части тонкого кишечника); *10) костный мозг* (лимфоциты начинают свою жизнь как стволовые клетки костного мозга. Здесь также вырабатываются моноциты, самые большие белые кровяные тельца. Они поступают из крови в соединительную ткань, где превращаются в клетки-мусорщики, называемые макрофагоцитами, которые поглощают бактерии и мертвые клетки); *11) подколенные лимфатические узлы* (эти узлы скапливают в себе избыточную лимфу из голеней и стоп); *12) лимфатические капилляры* (система циркуляции лимфы – это не закрытая система, напротив, капилляры начинаются как слепые мешочки в межтканевом пространстве перед тем как соединиться в более крупные сосуды); *13) лимфатические сосуды* (из лимфатических капилляров лимфа движется в лимфатические сосуды; с увеличением диаметра сосудов стенки их становятся толще. В подкожной ткани эти сосуды проходят параллельно венам. В органах они проходят рядом с артериями и могут формировать сеть вокруг них); *14) кожа* (барьер в виде кожи – это самая главная защита организма от внедряющихся инфекций); *15) глубоко лежащие паховые узлы; 16) внешние подвздошные узлы; 17) общие подвздошные узлы; 18) боковые аортальные узлы; 19) лимфатическая полость* (лимфатические сосуды сходятся при образовании этой полости); *20) подмышечные узлы; 21) вилочковая* железа (стволовые клетки производятся в костном мозге, затем они передвигаются в вилочковую железу, делятся и превращаются в Т-клетки); *22) слюнные железы.*

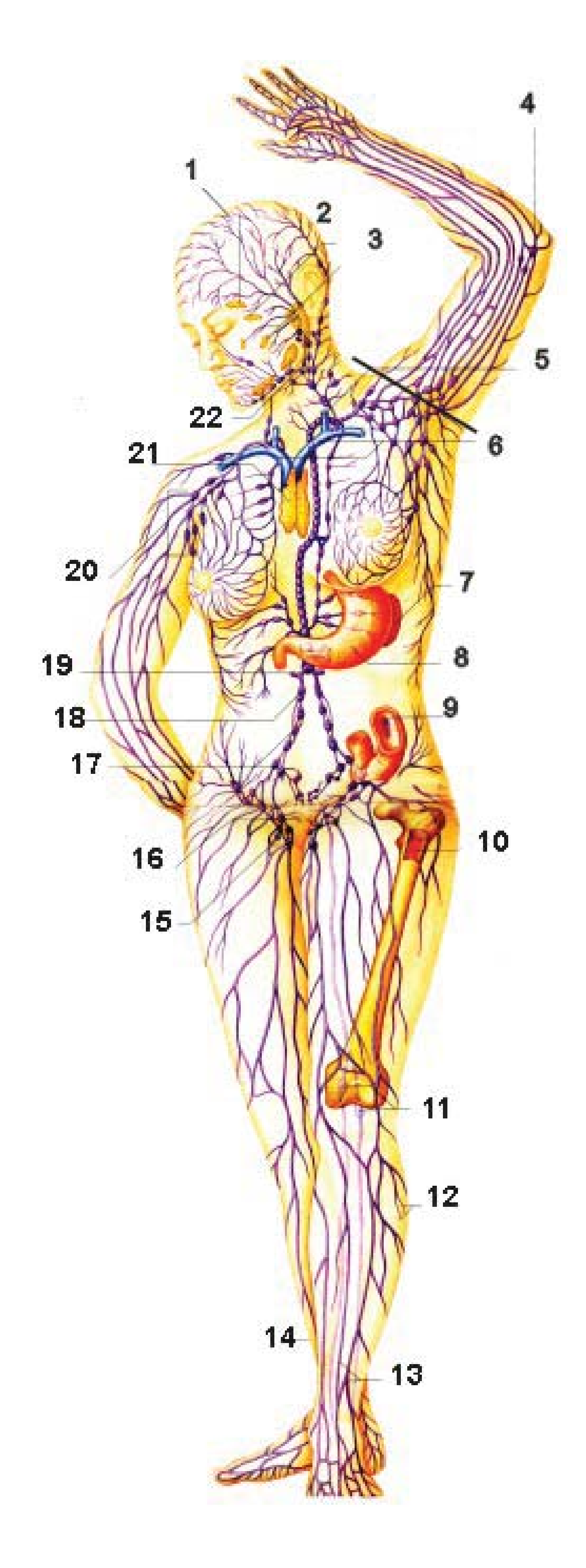


Рисунок 1 – Лимфатическая система человека

Костный мозг. Костный мозг является местом синтеза клеток иммунной системы. Именно здесь из мультикостной стволовой клетки, являющейся родоначальником всех клеток крови, образуются клетки – предшественники для лимфоцитов и фагоцитов, а также нейтрофилов, базофилов и эозинофилов, то есть клеток, активно участвующих в иммунитете. У человека, как, впрочем, у всех млекопитающих, значительная часть лимфоидных клеток (В-лимфоцитов) приобретает функциональную полноценность в костном мозгу. У птиц эти клетки дозревают в специализированном лимфоидном органе – сумке Фабрициуса, или сумке Бурса, отсюда и название этих клеток – Бурса – зависимые лимфоциты, или В-лимфоциты.

Тимус (вилочковая железа). Является крупным лимфоидным органом, расположенным непосредственно за рукояткой грудины. Масса тимуса может достигать к зрелому возрасту 37-40 г. В этом органе происходит созревание и последующая дифференцировка самой многочисленной популяции – Т-лимфоцитов (тимус-зависимые лимфоциты). Установлено, что из одной клетки – предшественницы костного мозга – образуется большая армия зрелых клеток. Обычно для созревания лейкоцита требуется 7-9 делений. Следовательно, из одной предшественницы образуется около 500 зрелых клеток. Этот этап позволяет получить готовые к работе клетки всех типов (за исключением лимфоцитов). Лимфоциты окончательно созревают только после контакта с антигеном. Для этого они проходят дополнительный этап дифференцировки, делая еще 6-9 делений.

Структурно тимус состоит из крупных долей, покрытых соединительнотканной оболочкой-капсулой. Плоские перегородки, отходящие от капсулы внутрь тимуса, разделяют ткань тимуса на мелкие дольки размером 1-2 мм. Долька является структурной единицей тимуса. На периферии дольки располагается основная масса лимфоцитов тимуса (корковая зона). К центру концентрация лимфоцитов меньше (мозговая зона). Клетки-предшественницы (средние лимфоциты, лимфобласты), пришедшие с током крови из костного мозга, локализуются на периферии дольки тимуса и активно делятся, образуя множество малых лимфоцитов. Созревая, лимфоциты попадают в мозговое вещество, откуда поступают зрелые Т-клетки в мелкие венозные сосуды и разносятся с током крови по всему организму.

Лимфатические узлы. Лимфатические узлы представляют собой плотные образования бобовой формы, построенные по принципу фильтра. Отдельные участки тела имеют свои региональные лимфатические узлы. Через эти узлы фильтруется тканевая жидкость из межклеточного пространства данного региона (рисунок 2).

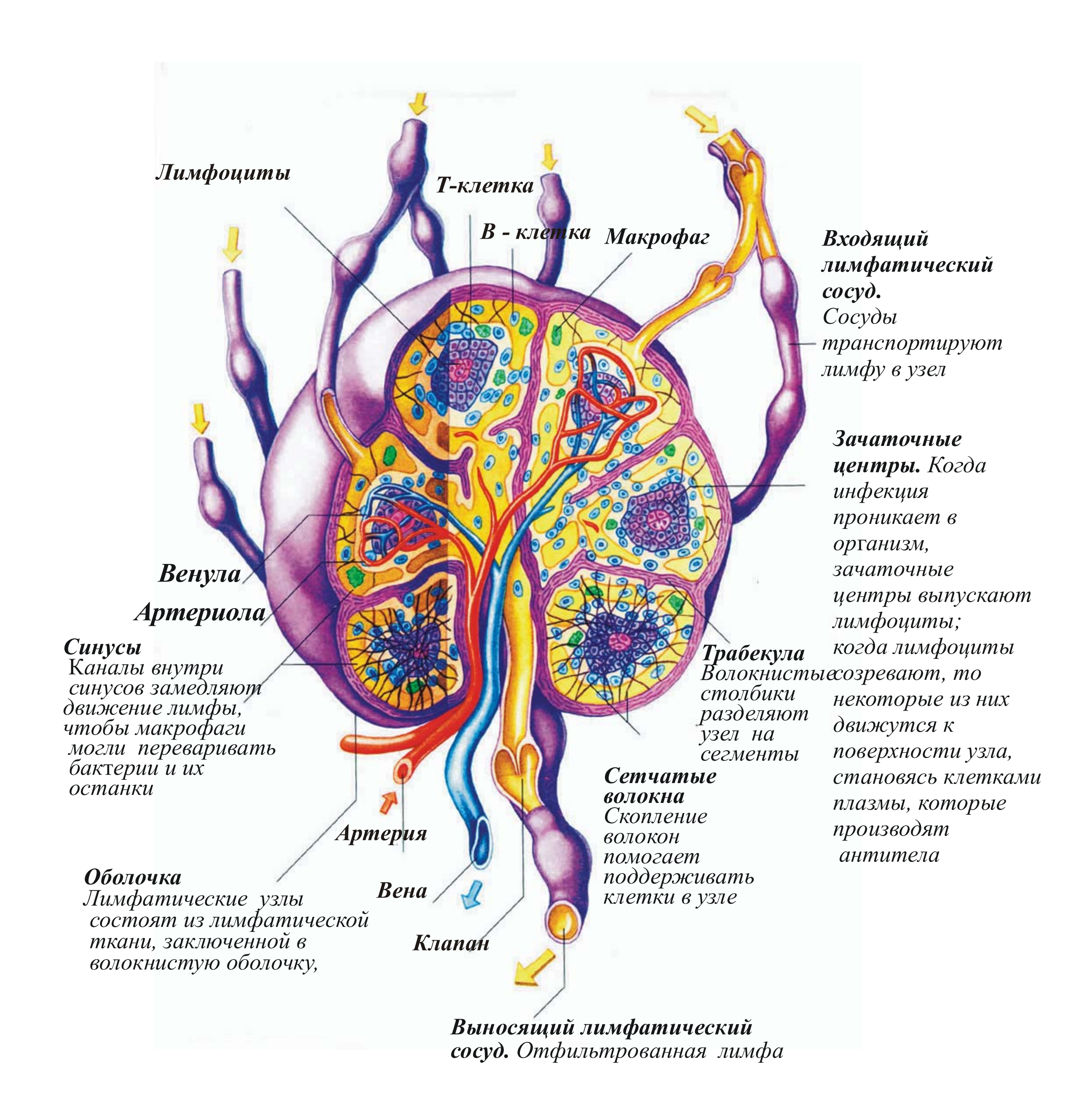


Рисунок 2 – Строение лимфатического узла

Известно, что определенная часть плазмы крови фильтруется сквозь стенки капилляров в ткань, омывает все без исключения ее структурные элементы и попадает в лимфатический капилляр. За счет этого в организме непрерывно функционирует механизм промывания тканей. По лимфатическим сосудам тканевая жидкость попадает в региональный лимфатический узел, затем по лимфатическим протокам поступает в кровь.

Так функционирует система промывания тканей током жидкости по маршруту: кровь – ткань – лимфа – кровь, позволяя вести непрерывный контроль за антигенным составом тканевых смывов. Именно этим с успехом занимаются клетки иммунной системы, находящиеся в лимфатических узлах.

Снаружи лимфатический узел покрыт соединительнотканной

капсулой, от которой отходят множественные отростки, создающие мелкопористую сеть, внутреннее пространство которой заполнено лимфоидными клетками. Структурной единицей лимфатического узла является фолликула, в которой происходит размножение лимфоцитов. Они располагаются на периферии узла, образуя корковое вещество.

Тяжи соединительной ткани, между которыми располагаются лимфоциты разной степени зрелости, образуют мозговое вещество. Разветвленная соединительнотканная строма узла представлена большим количеством отросчатых клеток, которые получили название дендритных ретикулярных клеток. Эти клетки соединены друг с другом в сети и обладают способностью захватывать антигены, которые попадают с током лимфы в лимфатический узел. Захватывать и перерабатывать антигены в лимфатическом узле могут и макрофаги, которые там находятся в значительном количестве.

Таким образом, лимфатический узел осуществляет как специфическую, так и неспецифическую иммунные реакции к данному антигену. Цель этой реакции – обезвредить вторгшийся антиген.

Селезенка. Селезенка выполняет роль своеобразного фильтра, через который прогоняется в организме вся кровь. Именно здесь более успешно отлавливаются и уничтожаются чужеродные антигены и состарившиеся «свои» эритроциты. Строение селезенки создает оптимальные условия для обеспечения ее фильтрационной и контрольной функций. Кроме того, селезенка является достаточно вместимым депо крови, в ней может находиться до 500 мл крови.

Сверху селезенка покрыта капсулой, построенной из коллагеновых и эластических волокон. Место соединения с крупными артериями и венами называется воротами селезенки. Здесь камера особенно утолщена, и в этом месте от нее вглубь отходят пластинчатые перегородки, в толще которых проходят артерии и вены. Грубый каркас органа составляют перегородки, отходящие от капсулы, которые дополняют нежный каркас, представленный мелкоячеистой сетью из ретикулиновых волокон. Эритроциты, лейкоциты, лимфоциты и макрофаги заполняют полость этого каркаса, образуя ткань селезенки.

Большая часть ткани заполнена эритроцитами – это так называемая красная пульпа. Плотные узелки белого цвета, разбросанные по всей селезенке, образуют белую пульпу. Наряду с этими лимфатическими фолликулами лимфоидная ткань локализуется у стенок артерий и артериол, выходящих из толщи перегородок в пульпу. В-лимфоциты преимущественно скапливаются в лимфатических фолликулах, а Т-лимфоциты – в периваскулярном пространстве.

В центре пульпы артериола, пронизывающая лимфатический фолликул, разветвляется и образует мелкие ветви, из которых кровь поступает в красную пульпу, а отсюда в просвет множества небольших

синусоидов. Именно здесь форменные элементы крови проникают в микроскопические щели между эндотелиальными клетками, выстилающими стенки синусоидов. Здесь выбраковываются состарившиеся или поврежденные эритроциты, не способные выполнять свою функцию. Они задерживаются и уничтожаются макрофагами, расположенными рядом со щелями, между эндотелиальными клетками синусов (рисунок 3).

Наряду с макрофагами в ткани селезенки имеются ретикулярные дендритные клетки, образующие своего рода сеть, с помощью которой они способны захватывать антигены.



1) трабекула; 2) артериола; 3) периартериальная муфта; 4) синусоиды; 5) лимфоидный фолликул; 6) красная пульпа; 7) вена; 8) отток крови; 9) приток крови

Рисунок 3 – Фрагмент ткани селезенки (по А. Хэму и Д. Кормаку,1983)

Таким образом, селезенка за счет работы фагоцитирующих клеток обеспечивает утилизацию погибших и старых клеток крови. Наряду с этой функцией селезенка как лимфоидный орган с помощью лимфоцитов осуществляет функцию узнавания чужеродных агентов, находящихся в крови, и обеспечивает развитие иммунной реакции против выявленных антигенов.

1.3 СРЕДСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Среди средств, эффективно обеззараживающих антигены, можно выделить наиболее важные эффекторные средства иммунной защиты.

Антитела вырабатываются всеми позвоночными как средство защиты против вторжения антигенов. История открытия антител принадлежит Эмилю фон Берингу и Шибасабуро Китасато, которые в 1890 г. про-

демонстрировали, что животное можно наделить иммунитетом против столбняка, если ввести ему сыворотку крови другого животного, у которого иммунитет к столбняку выработался после перенесенного заболевания. Ими было высказано предположение, что иммунитет к столбняку обусловлен какими-то веществами, находящимися в крови. Эти вещества и назвали антителами.

Антитела представляют собой высокоспецифические ловушки для антигена, проникающие во все части тела и способные связать каждую отдельную молекулу антигена, даже если они разнесены по всему организму. Антитела могут с успехом использоваться для борьбы не только с растворимыми антигенами, но и с чужими клетками. В этом случае в помощь антителам привлекается система сывороточных белков, получившая название комплемента. Эта система представлена ферментами, которые последовательно активизируют друг друга. Этот своеобразный каскадный механизм дает возможность значительно усилить сигнал и ответить заметной реакцией на исходно небольшое возмущение. Каскадный механизм комплемента активизируется вследствие агрегации антител, в результате чего в мембране той клетки, на которой образовался агрегат антиген-антитело, образуется пора. Поры проницаемы для молекул размером 10-20 нм, через них проходят ионы, вода, аминокислоты, сахара и другие вещества. Количество пор ведет к гибели клетки: из-за переполнения клетки водой происходит ее разбухание и, как следствие, разрыв мембраны и лизис клетки (рисунок 4).

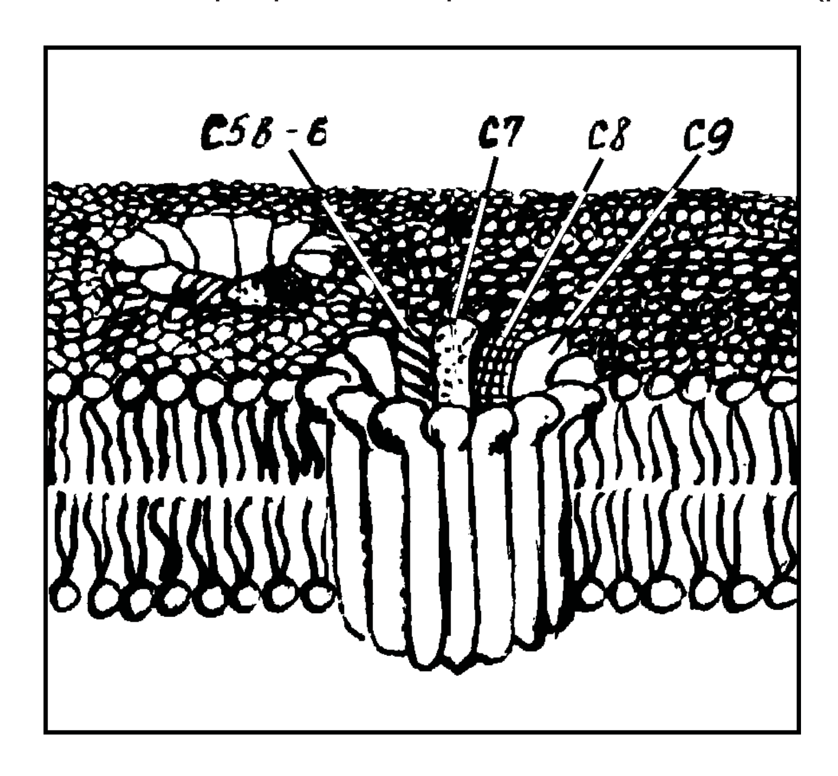


Рисунок 4 – Структура сквозной поры, образующейся в мембране на заключительной стадии каскада реакций в системе комплемента (по Дж.Дин-Е. Юн, Ж.А. Кон,1988)

Клетки-киллеры являются самым мощным оружием иммунитета, значительно превосходящим по эффективности антитела. К этим клеткам относятся лимфоциты, макрофаги, эозинофилы. Из перечисленных клеток выраженным селективным действием обладают Т-лимфоциты, которые прикрепляются к поверхности чужих клеток, несущих антигены, и убивают их. Дальнейшее удаление молекул и клеток, атакованных антителами или Т-киллерами, осуществляется фагоцитами, которых по праву называют «мусорщиками». Они захватывают комплексы антиген-антитело или части разрушенных клеток и расщепляют их до аминокислот и сахаров, которые с успехом могут быть использованы для синтеза собственных биополимеров.

Реакция повышенной чувствительности реализуется в течение нескольких минут и называется гиперчувствительностью немедленного типа. Иммунная система создает местный отек за счет прекращения оттока крови из очага, чем значительно снижает возможность распространения антигена и вызывает разбавление концентрации чужеродных веществ в очаге.

Реакция повышенной чувствительности запускается комплексом антиген-антитело с помощью веществ, секретируемых тучными клетками и базофилами. Продукты этих клеток – гистамин, секретин, брадикинин и другие – вызывают расслабление гладких мышечных волокон в стенке кровеносных сосудов и, как следствие этого, наступает стаз (остановка кровотока и лимфотока).

Гиперчувствительность замедленного типа – это создание мощного защитного вала вокруг антигенов, чаще всего многослойного, представленного миллионами лимфоцитов. Такая ситуация возникает в случае, если иммунная система не может избавиться от вторгшегося антигена (первичный туберкулезный очаг, опухоль, тканевой трансплантат).

Следует кратко напомнить об особенностях иммунного реагирования. После вторжения антигена иммунная реакция чаще всего запускается с опозданием, поскольку в момент вторжения чужеродного агента организм не содержит достаточного количества готовых эффекторных клеток. На их образование требуется время (нужно пройти этапы деления и клеточной дифференцировки). Выработка антител начинается, как правило, через 3-4 суток и достигает максимума к 4-8 суткам.

Такой вариант иммунной реакции определяется необходимостью реагировать на миллионы совершенно разных антигенов, а иметь готовый набор средств защиты против всех разнообразных антигенов практически невозможно. Такой вид иммунного реагирования с запаздыванием получил название *лаг-фазы.*

Одним из самых загадочных явлений в иммунитете является иммунная память. Известно, что, встретившись с антигеном однажды, иммунная система запомнит его и при повторной встрече отреагирует

значительно быстрее и эффективнее. При вторичном иммунном ответе вырабатывается в 10-100 раз больше антителосек ретирующих клеток и клеток-киллеров. Причем при вторичном иммунном ответе вырабатываются антитела с более высоким сродством (аффинностью) к антигену, происходит переключение изотипов. Если при первичном ответе последовательно вырабатываются IgM-антитела, затем IgG, IgA и другие, то при воздействии на В-клетки хелперных факторов происходит переключение. Так, интерлейкин-4 активирует переключение на IgG1 или IgE, а интерлейкин-5 на IgA или IgG2.

Иммунная память может сохраняться от 1-2 недель до нескольких лет и даже в течение всей жизни. Однако четкой теории, объясняющей механизм этой памяти, нет и по сей день. Есть гипотезы, которые подтверждаются некоторыми убедительными фактами. Установлено, что в процессе иммунной реакции не все Т- и В- клетки доходят до окончательной стадии дифференцировки. Определенная часть лимфоцитов делится, но не дифференцируется до антителосекретирующих клеток и клеток-киллеров, а остается в виде малых покоящихся клеток, несущих на мембране рецепторы к тому же самому антигену. Эти клетки получили название Т- и В-клеток памяти. По-видимому, они живут несколько лет и встретившись с антигеном пролиферируют. Причем, на путь дифференцировки вступают снова не все клетки, некоторые из них остаются как элементы памяти. Отмечено, что с каждым разом возрастает число клеток, несущих рецепторы к данному антигену. Именно этим объясняется сильная иммунная реакция при многократной иммунизации.

Важным является также то, что при первой иммунизации происходит селекция клеток с небольшим родством к антигену. Именно эти клетки получают преимущество в реакции деления. Примечательно, что популяция клеток памяти подобрана по признаку высокого сродства рецепторов к антигену, именно поэтому при повторной реакции она будет производить более аффинные антитела.

1.4 КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

К клеткам иммунной системы относится около десяти типов, отличающихся происхождением, структурой и функцией. Среди них центральное место занимают лимфоциты, хотя нелимфоидные клетки также выполняют значительные функции в иммунных реакциях.

Лимфоциты – небольшие клетки, диаметром 7-9 мкм, пространство которых почти полностью занято ядром. Лимфоциты могут передвигаться, размножаться, синтезировать и выделять в околоклеточное пространство определенные белковые молекулы.

Активированный цитотоксический Т-лимфоцит («убийца») (в верхней части рисунка 5) присоединился к инфицированной клетке-мишени, после того как распознал антигены на ее поверхности. Т-клетки могут

также атаковать раковые клетки, замедляя процесс распространения опухоли.

Благодаря этим свойствам лимфоциты выполняют важные эффекторные и регуляторные функции в иммунитете. Популяция лимфоцитов неоднородна, что обеспечивает многофункциональность этих клеток, различающихся спектром мембранных и секретируемых молекул, которые они вырабатывают. За счет большого химического многообразия популяция лимфоцитов распадается на субпопуляции, специализированные по функции.

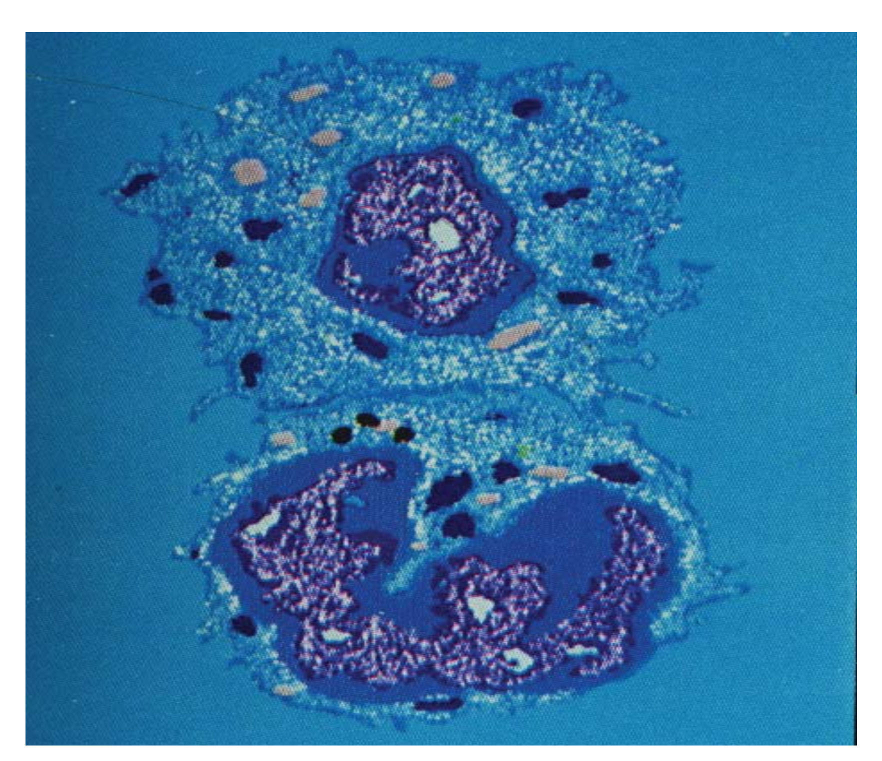


Рисунок 5 – Т-клетка в действии

Отдельный лимфоцит настроен на узнавание единственного антигена. Миллиардная популяция лимфоцитов организма человека состоит из миллионов достаточно небольших семейств, так называемых *клонов.* Установлено, что каждый клон представлен потомками одной клетки и специфичен только к определенному, одному антигену. Как правило, клон содержит от 100 до 1000 клеток.

Однако все лимфоциты независимо от антигенной специфичности, объединяются в большие субпопуляции, специализированные на определенной функции – убийцы, усилители, супрессоры помощники, индукторы и производители антител.

Т-киллеры (клетки-убийцы). Особая субпопуляция Т-лимфоцитов выступает в качестве предшественников Т-киллеров. Эти клетки встречаются с изменившейся клеткой организма, которая уже воспринимается в качестве антигена. При этом потенциальный киллер активируется, размножается и уже через несколько дней приобретает свойства

реальной клетки-убийцы. Этот зрелый Т-киллер, вновь встретившись с «чужой» клеткой, убивает ее. Считается, что этот механизм иммунного реагирования в основном направлен против клеток, в которых размножается вирус, и против опухолевых клеток. Аналогичную функцию клеток-убийц в некоторых ситуациях могут выполнять активированные макрофаги, которые весьма эффективны против клеток опухоли.

Функцию киллеров выполняет еще один тип клеток, относящихся к лимфоцитам, которые узнают и убивают иначе, чем Т-киллеры, клетки опухолей без предшествующей активации. Эти клетки не относятся к классу Т-лимфоцитов, и их принято называть естественными киллерами.

Т-клетки-активаторы. Среди Т-клеток иммунной системы это самая многочисленная субпопуляция. В их функцию входит активация других типов клеток. Эти клетки способны вырабатывать вещества, стимулирующие деление, созревание и функциональную активность других лимфоцитов. К Т-клеткам-активаторам относятся Т-В-хелперы (Т-помощники), Т-индукторы, Т-Т-хелперы (или Т-усилители). Подобную функцию выполняют также макрофаги и эозинофилы.

Т-клетки-супрессоры. Это значительная субпопуляция клеток, которые после получения соответствующего сигнала созревают и обретают способность тормозить развитие иммунной реакции. Не будь этого механизма торможения, каждая конкретная реакция иммунного ответа в результате бесконтрольного размножения реагирующих лимфоцитов достаточно быстро заполнила бы организм огромным количеством этих клеток, превращаясь в некоторое подобие злокачественного новообразования. Именно клетки-супрессоры предотвращают такой ход событий. Причем, их действие может быть специфическим (торможение реакции против конкретного антигена) и неспецифическим, направленным против любой иммунной реакции, которая протекает в конкретный момент и в данной ткани.

В-лимфоциты. Эти клетки называют антителосекретирующими, то есть они являются непосредственными предшественниками клеток, воспроизводящих антитела. Превращение В-лимфоцита в антителосекретирующую клетку происходит под влиянием антигена, к которому данная клетка специфична. Цитодифференцировка (так называется этот процесс) продолжается несколько дней, в результате чего В-клетка постепенно изменяется и интенсифицирует выработку антител. В-лимфоцит многократно делится, образуя дочерние клетки. В процессе каждого цикла деления лимфоцит увеличивается в размере в 3-5 раз (22-25 мкм – лимфобласт). Последовательные деления клеток принято называть пролиферацией. Поскольку в каждый данный момент в популяции лимфоцитов имеются клетки, находящиеся в различных фазах цикла деления, то по клеточным размерам популяция неоднородна (малые, средние, большие лимфоциты, лимфобласты).

После превращения В-лимфоцита в антителосекретирующую клетку в ней наблюдается увеличение объема цитоплазмы и накопление большого числа рибосом. Самые мощные продуценты антител выглядят как крупные клетки (20-22 мкм) с асимметрично расположенным ядром и увеличенным объемом цитоплазмы, в которой содержится большое число рибосом и развиты те органеллы, которые необходимы для интенсивной продукции белка: эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии. Такие клетки получили название плазматических.

Нелимфоидные клетки. К нелимфоидным клеткам относятся фагоциты, макрофаги, микрофаги, клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, а также в определенной степени дендритные ретикулярные клетки лимфатических узлов и селезенки, клетки Лангерганса и Гренстейна (эпидермиса кожи), эозинофилы, базофилы, тучные клетки, эпителиальные клетки тимуса и кератиноциты. Все эти клетки выполняют специфические, свойственные им функции: захватывают антиген, перерабатывают его и представляют Т-клеткам, осуществляют обучение незрелых лимфоцитов, реализуют реакции гиперчувствительности и сами убивают чужеродные клетки. Рассмотрим подробнее функции этих клеток.

Фагоциты. Способность фагоцитов «пожирать» меньшие по размеру частицы была впервые описана в работах И.И. Мечникова в конце прошлого века. Разные клетки обладают неодинаковой способностью к захвату и перевариванию инородных частиц. Наиболее активны в этом отношении макрофаги, которые образуются из моноцитов крови. Выделяют блуждающие и оседлые макрофаги. Первые находятся в крови, лимфоидных органах, рыхлой соединительной ткани и практически во всех других тканях. Вторые закрепляются в тех или других тканях. К ним относятся клетки Купфера в печени, активно захватывающие антигены из кровотока, альвеолярные макрофаги, находящиеся на поверхности альвеол и захватывающие частицы, попавшие с вдыхаемым воздухом (микробы, пыль и т.д.).

Наряду с макрофагами в крови в больших количествах циркулируют микрофаги – нейтрофильные лейкоциты – главные участники воспалительного процесса. Они поглощают патоген, выделяя губительные для микробов вещества, правда, при этом погибают сами.

Однако функция фагоцитирующих клеток сводится не только к «пожиранию» инородных частиц, они, переработав антиген, представляют его на своей поверхности Т-лимфоцитам в таком виде, в каком они необходимы. Наряду с этой функцией макрофаги выступают в качестве активаторов иммунной реакции. Это обеспечивается благодаря их способности выделять в среду вещества, обеспечивающие реагирование лимфоидных клеток на антиген.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что некоторые клетки не способны к полному фагоцитозу. Они в большей мере обеспечивают функцию представления антигена для Т-лимфоцитов. К таким клеткам относятся клетки Лангерганса и клетки Гренстейна эпидермиса кожи, дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки и В-клетки.

Эозинофилы. Этот тип гранулоцитарных лейкоцитов в значительных количествах содержится в соединительной ткани и подслизистой кишечника. Их можно встретить в очагах местных воспалений, вызванных гельминтами или аллергической реакцией. Убедительно продемонстрировано, что эозинофилы могут выступать в качестве клеток-киллеров против клеток-гельминтов.

Базофилы и тучные клетки. Базофилы относятся к гранулоцинарным лейкоцитам крови, а тучные клетки представлены клетками рыхлой соединительной ткани. Оба типа клеток встречаются в любых тканях. Однако их отличительной особенностью является то, что они могут секретировать при воздействии на клетку антиген-антитело вазоактивные вещества: гепарин, гистамин, серотонин и брадикинин. Именно эти вещества вызывают реакцию местного воспаления, спазм крове- и лимфотока и отек ткани.

Эпителиальные клетки тимуса. Эти клетки участвуют в регуляции одного из этапов созревания лимфоцитов в корковом веществе тимуса. Будучи весьма объемными, они обволакивают своей мембраной мелкие лимфоциты (отсюда и название «клетки-няньки») и воздействуют на них как контактным путем, так и через растворенные вещества, в качестве которых выступают гормоны тимуса (тимозин, тимопоэтины). Эти пептидные гормоны индуцируют дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов.

Последующий этап созревания лимфоциты проходят в мозговом веществе тимуса, где на них действуют дендритные клетки и макрофаги. Одной из примечательных особенностей эпителиальных клеток тимуса является то, что, кроме приобретения свойств Т-клеток, лимфоциты обучаются там узнавать специальные белковые молекулы, выступающие в качестве маркеров собственных клеток организма.

Кератиноциты. Т-клетки, проходя стадии созревания в тимусе, попадают в периферические лимфоидные органы и другие ткани. При этом часть из них нуждается в дальнейшей дифференцировке и завершает свое обучение на периферии. Именно таким местом является клеточный компонент эпидермиса – кератиноциты, которые биохимически и морфологически схожи с эпителиальными клетками тимуса. Именно они вырабатывают для Т-клеток факторы дифференцировки, в чем-то похожие на гормоны тимуса. Они выделяют также белковый фактор *интерлейкин-1*, активирующий Т-хелперы. Есть основания полагать, что аналогичные элементы иммунного реагирования содержатся во всех

контактирующих с внешней средой оболочках – эпителии дыхательных путей и слизистой желудочно-кишечного тракта.

1.5 МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ ПРИ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

Интерлейкины.

Для того чтобы иммунная реакция обеспечивала эффективную защиту от антигена, все ее этапы и звенья должны быть четко координированы. Это достигается путем слаженного функционального взаимодействия многочисленных клеток и органов иммунной системы.

Практически всегда первыми клетками, захватывающими антиген, являются макрофаги, которые переваривают его Т-лимфоцитам. Для того чтобы развился следующий этап иммунной реакции и В-клетки начали делиться и превращаться в антителосекретирующие клетки, необходимо вмешательство Т-лимфоцитов, хотя В-клетки умеют и сами распознавать антиген.

В-лимфоциты получают помощь от Т-хелперов в виде растворенных факторов, причем Т-лимфоциты-хелперы вырабатывают целый ряд веществ, влияющих как на В-лимфоциты, так и на другие типы клеток иммунной системы. Межклеточные медиаторы вырабатывают и другие клетки иммунной системы.

Цитокины, синтезируемые клетками иммунной системы, получили название интерлейкинов (ИЛ) – факторов межлейкоцитарного взаимодействия. Интерлейкины представляют собой гликопротеины с молекулярной массой 15-60 KDa, выделяются лейкоцитами при стимуляции продуктами распада микробов и другими антигенами.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – белковый фактор, синтезируется и выделяется моноцитами и макрофагами. Описаны две формулы ИЛ-1, они различаются по аминокислотной последовательности и практически отличаются по функции. Рецепторы для ИЛ-1 представлены белком плазматической мембраны и обнаруживаются на В- и Т-лимфоцитах и на некоторых других типах клеток. На поверхности одной клетки содержится от 200-500 рецепторных молекул. ИЛ-1 обеспечивает активацию деления лимфоцитов и их дифференцировку, стимулирует превращение активированных В-лимфоцитов в антителосекретирующие клетки.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой белок, синтезируемый Т-хелперами. Это, пожалуй, наиболее популярный фактор, регулирующий деятельность лимфоцитов. Рецепторы для ИЛ-2 имеются на В- и Т-лимфоцитах. Различают 2 типа рецепторов для ИЛ-2, отличающихся по скорости связывания, – никзоэффинные и высокоэффинные. Связываясь с рецепторами, Ил-2 активизирует репликацию ДНК и цикл деления лимфоцитов.

Интерлейкин-3 (ИЛ-3) представляет собой основной гемопоэтический фактор, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку

ранних предшественников гемопоэза, макрофагов и фагоцитоза. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) – белок, синтезируется активированными Т-хелперами. Ил-4 стимулирует деление В-лимфоцитов совместно с антителами а Ig-рецепторам, усиливает секрецию антителопродуцентами. IgG4 и IgE активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, моноцитов и жирных клеток, выделяется Т-лимфоцитами 2-го типа и базофилами, способствует превращению «наивных» CD-4 клеток в Тх 2-го типа.

Интерлейкин-5 (ИЛ-5) – белковый фактор, синтезируемый Т-лимфоцитами. ИЛ-5 усиливает секрецию IgM, IgG и IgA В-лимфоцитами, активированными антигеном, митогеном или антирецепторным антигеном. Усиливает синтез ДНК и пролиферацию лимфоцитов, индуцирует дифференцировку предшественников эозинофилов и базофилов.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) производится активированными моноцитами, Т-хелперами, фибробластами, макрофагами и эндотелием. Ил-6 вместе с Ил-4 обеспечивает рост и дифференцировку В-лимфоцитов, осуществляя их переход в плазматические клетки, продуцирующие антитела, подавляет пролиферацию моноцитов.

Интерлейкин-7 (ИЛ-7) обнаружен в стромальных клетках костного мозга. Усиливает пролиферацию и рост Т- и В-лимфоцитов, стимулирует развитие тимоцитов в вилочковой железе.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) участвует в регуляции хемотаксиса нейтрофилов и Т-клеток. Продуцируется Т-клетками, моноцитами и эндотелием. Активирует нейтрофилы, обеспечивая их направленную миграцию, выброс ферментов и активных форм кислорода, адгезию и дегрануляцию базофилов и ангиогенез.

Интерлейкин-9 (ИЛ-9) – фактор роста Т-лимфоцитов и базофилов, синтезируется Т-лимфоцитами и тучными клетками при стимуляции антигенами и митогенами. Способствует усилению роста Т-лимфоцитов и развитию эритроидных колоний в костном мозге.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) синтезируется Т- и В-клетками, макрофоагами, кератоцитами, стимулирует моноциты, тучные клетки, тормозит образование ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухолей, подавляет активацию Тх 1 типа.

Интерлейкин-11 (ИЛ-11) синтезируется стромальными клетками костного мозга и фибропластами. Принимает активное участие в гемопоэзе, в большей мере стимулируя тромбоцитопоэз.

Интерлейкин-12 (ИЛ-12) вырабатывается В-клетками, макрофагами и моноцитами, стимулирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и естественных киллеров, усиливает действие ИЛ-2, стимулирует Т-хелперы 1-го типа, ингибирует синтез IgE.

Интерлейкин-13 (ИЛ-13) синтезируется Т-лимфоцитами, запускает дифференцировку В-клеток, экспрессию CD23, секрецию иммуноглобулинов M, E, G4, тормозит выделение ИЛ-1, ФНО макрофагами.

Интерлейкин-15 (ИЛ-15) вырабатывается макрофогами, усиливает пролиферацию Т-лимфоцтов, Т-хелперов 1-го типа, дифференцировку их в киллеры.

Интерлейкин-16 (ИЛ-16) имеет белковую природу, состоит из 130 аминокислот, молекулярный массой 14 Кда, выполняет роль лиганда, хемотаксического и активирующего фактора для CD4 и + Т-лимфоцитов, CD4+эозинофилов и CD4+моноцитов, усиливает их миграцию и экспрессию ИЛ-2 - рецепторов CD25 на лимфоцитах. Высвобождается под влиянием антигена CD8+ и CD4+Т-клетками, эпителием бронхов и эозинофилами при действии гистамина.

Гранулоцито-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) синтезируется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами и другими лейкоцитами, усиливает пролиферацию макрофагов и предшественников гранулоцитов и их функции.

Фактор некроза опухолей (ФНО) вырабатывается Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, усиливает воспаление, вызывает лихорадку, активирует повреждение клетки.

Фактор некроза опухолей (ФНО, лимфотоксин) синтезируется Т- и В-лимфоцитами, является медиатором воспаления, повреждает клетки. Выделяют макрофаги, лимфоциты, фибропласты, обладают антивирусной и противоопухолевой активностью, влияют на экспрессию HLA-антигенов I класса.

Гамма-Интерферон синтезируется активированной Т-клеткой и естественными киллерами, представляет собой полипептид, действующий на активированные лимфоциты, вызывая их пролиферацию и дифференцировку в зрелую клетку, например киллер. Весьма сильное влияние гамма-интерферон оказывает на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, инициируя дифференцировку миеломоноцитарных клеток- предшественников в моноциты, макрофаги и гранулярные лейкоциты, вызывая образование активных форм кислорода, усиливая способность макрофагов убивать клетки простейших, увеличивая противомикробную активность лейкоцитов.

Кластеры дифференцировки (CD антигены) лейкоцитов.

Установлено, что на мембранах клеток для всех интерлейкинов имеются специфические рецепторы. В процессе дифференцировки на мембранах иммуннокомпетентных клеток появляются макромолекулы, которые являются маркерами, соответствующими определенной стадии развития. Эти маркеры получили название CD-антигенов (от англ. Clusters of differentiation – кластеры дифференцировки). К настоящему времени их известно более 200.

CD1 (выделяют a,b,c) имеют кортикальные тимоциты, субпопуляции В-клеток, клетки Лангерганса, являются общим антигеном тимоцитов, белок подобен антигенам 1 класса гистосовместимости, молекулярная масса 49 kDa.

CD2 несут все Т-клетки, имеют также большинство естественных киллеров, описаны три эпитопа молекулы, один из которых связывается с CD58 (LFA3, LFA4), передает трансмембранные сигналы при активации Т-клеток; молекулярная масса 50 kDa.

CD3 имеют зрелые Т-лимфоциты, незрелые в цитоплазме, обеспечивают передачу сигнала от Т-клеточного антигеноспецифического рецептора (ТКР) в цитоплазму, состоит из пяти полипептидных цепей. Молекулярная масса 25 kDa; антитела к нему усиливают и ингебируют функцию Т-клеток.

CD4 – маркер Т-хелперов, рецептор к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), имеется на некоторых моноцитах, сперматозоидах, клетках глии, представляет собой трансмембранный гликопротеин, участвует в распознавании антигенов, ассоциированных с молекулами II класса гистосовместимости, молекулярная масса 59 kDa.

CD5 несут зрелые и незрелые Т-клетки, аутореактивные В-клетки, трансмембранный гликопротеин, член семейства рецепторов-«мусорщиков», как и CD6, является лигандом для CD72 на В-клетках, участвует в пролиферации Т-клеток, молекулярная масса 67 kDa.

CD6 имеют зрелые Т-клетки, а также частично В-клетки имеют все Т-клетки и тимоциты, часть В-клеток; входит в семейство «мусорщиков», молекулярная масса 120 kDa.

CD7 имеют Т-клетки, естественные киллеры (Fc, рецептор IgM); молекулярная масса 40 kDa.

CD8 является маркером Т-супрессоров и цитотоксических лимфоцитов, представлен в некоторых естественных киллерах, структуре адгезии, вовлекается в распознавание антигенов при участии молекул гистосовместимости I класса, состоит из двух S-S цепей; молекулярная масса 32 kDa.

CD9 имеют моноциты, тромбоциты, гранулоциты, В-клетки фолликулярных центров, базофилы, эндотелий, эозинофилы; молекулярная масса 24 kDa.

CD10 несут незрелые В-клетки (GALLA – антиген лейкозных клеток), часть тимоцитов, гранулоцитов, эндопептидаза; молекулярная масса 100 KDa.

CD11a имеют все лейкоциты, молекула цитоадгезии, L цепь интегрина LFA-1, ассоциирована с CD18; рецептор для лигандов: CD15 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2) и CD50 (ICAM-3) молекул; отсутствует у больных с LAD-1 синдромом (синдром дефицита молекулы адгезии); молекулярная масса 180 kDa.

CD11b (CR3- или c3bi-рецептор) несут моноциты, гранулоциты, естественные киллеры; М цепь интегрина, ассоциирована с CD18 молекулой; рецептор для лигандов.

CD11c (CR4-рецептор) имеют моноциты, гранулоциты, естествен-

ные киллеры, активированные Т- и В-лимфоциты, а X цепь интегрина ассоциирована с CD18, является четвертым типом рецептора (CR4) для компонентов C3bi, C3dg комплемента; его лиганды, фибриноген; молекулярная масса 95/150 kDa.

CD13 имеют все миелоидные, дендритные и эндотелиальные клетки, аминопептидаза N, рецептор для коронавируса; молекулярная масса 150 kDa.

CD14 несут моноциты-макрофаги, гранулоциты, рецептор для комплексов ЛПС с ЛПС-связывающим белком и для PI-молекул тромбоцитов; отсутствует у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (PNH), антитела к нему могут вызвать окислительный взрыв в моноцитах; молекулярная масса 55 kDa.

CD15 (Lewisx) имеют гранулоциты, слабо экспрессируют моноциты, некоторые антитела к нему подавляют фагоцитоз.

CD 15s (sialyl-Lewisx) несут миелоидные клетки, лиганд для CD62P (Р-селектин), CD62E (Е-селектин), CD62L (L-селектин).

CD16 имеют нейтрофилы, естественные киллеры (моноциты слабо, низкоаффинный Fc-рецептор для IgG, интегральный мембранный белок на естественных киллерах и макрофагах), PI-связывающая форма (Fc, RIIIB) на нейтрофилах.

CD18 несут большинство лимфоидных и миелоидных клеток, молекула адгезии, 2 цепь интегрина LFA, ассоциирован с а-цепью CD 11 a, b, c, отсутствует при LAD-1 синдроме; молекулярная масса 95 kDa.

CD19 (В4) имеют пре-В и В-клетки, часть их рецепторного комплекса, вовлекается в их активацию (сигнал трансдукции, ассоциирован с CD21 (CR2)); молекулярная масса 95 kDa.

CD20 (В1) имеют все В-клетки и дендритные клетки в фолликулах, участвует в активации через кальциевые каналы клеток, молекулярная масса 35 kDa.

CD21 (CR2 рецептор, В2) несут субпопуляции В-клеток, некоторые тимоциты, Т-клетки, рецептор для C3d компонента комплемента и для вируса Эпштейна-Барра, участвует в регуляции активации комплемента (RCA) наряду с CD35, CD46, CD55 и в активации В-клеток.

CD22 имеется в цитоплазме предшественников В-лимфоцитов и на мембране некоторых их субпопуляций, молекула адгезии, член семейства сиалоадгезинов, усиливает анти-Ig индуцированную активацию В-клеток; молекулярная масса 135 kDa.

CD23 (Fc, RII-рецептор) – мембранный гликопротеин, низкоаффинный рецептор для IgE; FcIIA есть на субпопуляции В-клеток и клетках хронического лимфолейкоза, a Fc, RIIB – на моноцитах, эозинофилах и других В-клетках, контр-рецептор для CD21; молекулярная масса 45-50 kDa.

CD25 представлен на активированных Т- и В-лимфоцитах и макро-

фагах, а-цепь низкоаффинного ИЛ2-рецептора, участвует в образовании высокоаффинного рецептора после ассоциации с CD 122; молекулярная масса 55 kDa.

CD26 – дипетидилпептидаза IV активированных Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, трансмембранный гликопротеин, сериновый тип экзопептидазы; молекулярная масса 120 kDa.

CD27 имеют зрелые и активированные Т-клетки, обнаружены в цитоплазме субпопуляции В-клеток, относится к семейству фактора роста нервов (ФРН) /фактора некроза опухолей (ФНО), рецептор для CD70.

CD28 экспрессируют субпопуляции Т-клеток (цитотоксические супрессорные Т-клетки), молекула является членом иммуноглобулинового суперсемейства, контррецептор для CD80, CD86 и В7-3, усиливает пролиферацию Т-клеток; молекулярная масса 90 kDa.

CD29 –1-субъединица интегрина на покоящихся и активированных лейкоцитах, на CD45RO+Т-клетках, ассоциирована с CD49.

CD30 (Ki-1) имеется на субпопуляциях активированных лимфоцитов, клетках Рида-Штернберга, активационном антигене Тх1 и Тх2 типа, член семейства ФРН/ФНО.

CD32 (Fc, RII) имеют моноциты, гранулоциты, эозинофилы, В-клетки; среднеаффинный Fc-рецептор для IgG; молекулярная масса 40 kDa.

CD34 несут все предшественники гемопоэза и эндотелий, маркер стволовых клеток, адгезин.

CD35 (CR1-рецептор) обнаружен на В-клетках, моноцитах, гранулоцитах, эритроцитах, некоторых Т-клетках, естественных киллерах; является рецептором для С3b, С3с, С41 и iC3b компонентов комплемента, член семейства его регуляторов; молекулярная масса 160-250 kDa.

CD36 несут тромбоциты, моноциты, предшественники эритроцитроидных клеток, В-клетки, рецептор тромбоспондина, аффинен для коллагена I и IV типа, участвует во взаимодействии клеток с тромбоцитами; молекулярная масса 90 kDa.

CD38 имеют активированные Т- и В-лимфоциты, некоторые В-лимфоциты, трансмембранный глипопротеин, плейотропный экзоэнзим, усиливает пролиферацию В-клеток.

CD40 несут зрелые В-клетки, слабо экспрессированы на моноцитах, участвуют во взаимодействии с Т-клетками, связывая на них CD40L (лиганд), относятся к семейству ФРН/ФНО, отсутствуют при гипер-IgM синдроме, молекулярная масса 50 kDa.

CD41 присутствует на тромбоцитах, зависимый от активации рецептор для фибриногена, фактора Виллибранда, отсутствует при тромбастении Гланцмана, ММ 140.

CD42 a, b, c – субъединицы рецепторов адгезии тромбоцитов к эндотелию и субэндотелиальной соединительной ткани, отсутствуют при синдроме Бернарда-Солера.

CD43 несут все лейкоциты, кроме покоящихся В-клеток, гликозилированный белок-муцин, вовлекается в феномен «хоминга» лимфоцитов, дефектен при синдроме Вискотта-Олдрича; молекулярная масса 95-115 kDa.

CD44R имеют активированные Т-клетки, изоформа CD44-адгезина, вовлекается в феномен «хоминга».

CD45 обнаружен на всех лейкоцитах, тирозинфосфатаза, участвует в активации лимфоцитов, существует в 5 изоформах; молекулярная масса 18-220 kDa.

CD45RO выявлен на активированных Т-лимфоцитах, преимущественно клетках памяти, тимоцитах, мало на моноцитах и гранулоцитах, участвует в активации клетки, молекулярная масса 180 kDa.

CD45RA несут «наивные» Т-клетки, В-клетки, моноциты, гранулоциты, изоформа CD45; молекулярная масса 220 kDa.

CD45RB, CD45RC – изоформа CD45 на Т- и В-субпопуляциях, моноцитах.

CD49 a, b, c, d, e, f – VLA-1, VLA-2 ... 3, 4, 5, 6 – варианты цепи интегринов, молекул адгезии, ассоциирован с CD29, встречаются на всех лейкоцитах.

CD50 (ICAM-3) – молекула межклеточной адгезии лейкоцитов 3, лиганд для LFA-1 (CD11a/CD18).

CD54 (ICAM-1) – адгезивный лиганд моноцитов, лифоцитов (для CD11a/CD18), количество увеличивается при активации, рецептор для риновируса; молекулярная масса 90 kDa.

CD58 (LFA-3) – лиганд CD2 (LFA-2) на лейкоцитах, эритроцитах.

CD62 – C062P-тромбоцитарные, CD62E (ELAM-1) – эндотелиальные, CD62L (LECAM) – лимфо- и лейкоцитарные адгезивные молекулы-селектины, участвуют в адгезии лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия; молекулярная масса 75-150 kDa.

CD64 (Fc, R1) – высокоаффинный рецептор для IgG на моноцитах, активированных гранулоцитах; молекулярная масса 75 kDa.

CD66 a, b, c, d, e – молекулы адгезии на гранулоцитах, связывают бактерии, в частности CD66c, связывает фибрии E. coli, отсутствуют при пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

CD69 – гликопротеин ранней активации Т- и В-клеток; молекулярная масса 28-34 kDa.

CD71 – рецептор трасферрина, опосредует включение железа в клетку, регулирует рост клетки, имеется на пролиферирующих клетках, активированных Т- и В-клетках, макрофагах; молекулярная масса 95/190 kDa.

CD72 несут предшественники и зрелые В-клетки, член Са++ зависимого (С-тип) суперсемейства лектинов, лиганд для CD5.

CD74 – инвариантная цепь, ассоциированная с II классом антиге-

нов гистосовместимости, участвует в экспрессии последних на моноцитах-макрофагах.

CD89 Fc – рецептор для IgA на нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах, субпопуляциях Т- и В-клеток, триггер фагоцитоза и респираторного взрыва; молекулярная масса 55-70 kDa.

CD91 – рецептор липопротеинов низкой плотности на моноцитах, а2-макроглобулина; молекулярная масса 85/ 515 kDa.

CD95 (Fas) имеется на субпопуляциях тимоцитов, активированных Т-, В-клетках, член семейства ФРН, тип 1 интегральных мембранных белков, рецептор ФНО; Fas18-антитела, индуцируют апоптоз, Fas19-антитела ингибируют его; молекулярная масса 42 kDa.

CD96 несут активированные Т-клетки, в поздней фазе, ЕК; молекулярная масса 160 kDa.

CD102 – гликопротеин, адгезии, контррецептор для LFA-1 (CD11a/CD18) на моноцитах, лимфоцитах, эндотелии.

CD106 – гликопротеин на моноцитах, активированном эндотелии, связывается с интегринами (CD49 и др.).

1.6 ЦИТОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

CD115 – 1-й рецептор колониестимулирующего фактора макрофагов (М-КСФ), участвует в пролиферации моноцитов-макрофагов; молекулярная масса 150 kDa.

CD116 – рецептор семейства гемопоэтических цитокинов, цепь рецептора гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ-рецептор), высокоаффинен, если связан с цепью; экспрессирован на моноцитах, нейтрофилах, эозинофилах, эндотелии, клетках предшественниках; молекулярная масса 75-85 kDa.

CD117 – рецептор фактора стволовых клеток, обладает тирозинкиназной активностью, выражен на предшественниках остеокластов, тучных клетках, CD34+ -предшественниках кроветворения.

CDw119 – рецептор гамма-интерферона, 1-й тип интегрального мембранного протеина на макрофагах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, эпителии, эндотелии; молекулярная масса 90 kDa.

CD120a – 1-й тип рецептора для ФНО на многих тканях, включая лейкоциты, 1-й тип интегрального мембранного протеина, член семейства ФРН/ФНО рецепторов; молекулярная масса 55 kDa.

CD120b – 2-й тип рецептора ФНО на всех лейкоцитах и многих тканях.

CDw121a – 1-й тип рецептора для интерлейкина-1 на Т-клетках, фибробластах, эндотелии; молекулярная масса 80 (R) kDa.

CDw121b – высокоаффинный 2-й тип рецептора для ИЛ-1 на Т-клетках, моноцитах, некоторых В-клетках; молекулярная масса 68 kDa.

CDw122 – цепь рецептора для ИЛ-2, при ассоциации с цепью (CD25) образует высокоаффинный ИЛ2-рецептор, член семейства цитокиновых рецепторов, имеется на активированных Т-клетках, моноцитах, ЕК; молекулярная масса 75 kDa.

CDw123 – а-цепь рецептора для ИЛ-3 на гемопоэтических клетках, нейтрофилах, моноцитах, базофилах, эозинофилах; молекулярная масса 70 kDa.

CDw124 – рецептор для ИЛ-4 на зрелых Т- и В-клетках, гемопоэтических предшественниках, эндотелии и фибробластах; молекулярная масса 140 kDa.

CD125 – а-цепь рецептора для ИЛ-5 на эозинофилах и базофилах, полный рецептор включает еще р-цепь, такую же как в рецепторе ГМ-К-СФ (CD116) и рецепторе ИЛЗ (CD123).

CD126 – рецептор для ИЛ-6 на активированных В-клетках, плазматических, выражен слабо на лейкоцитах, эпителии и фибробластах; молекулярная масса 80 kDa.

CDw127 – рецептор ИЛ-7 на предшественниках

2 ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В ПОГРАНИЧНЫХ ТКАНЯХ

Наибольшая вероятность вторжения антигенов в организм, несомненно, наблюдается в пограничных тканях, которые непосредственно контактируют с внешней средой. Прежде всего, это кожа, слизистая желудочно-кишечного тракта и эпителий дыхательных путей (рисунок 6).

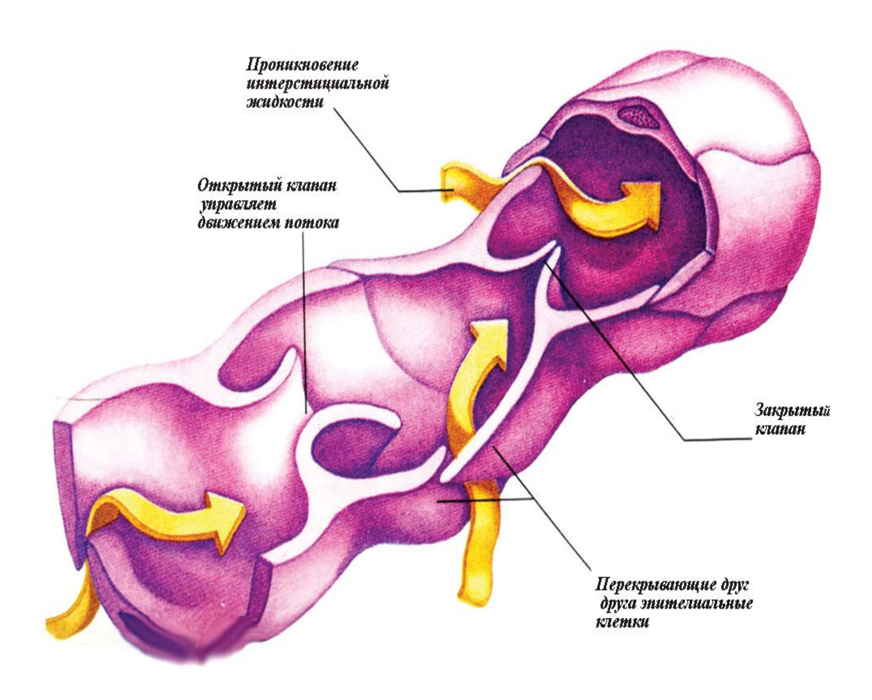


Рисунок 6 – Проникновение лейкоцитов через стенку сосудов

2.1 ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ КОЖИ

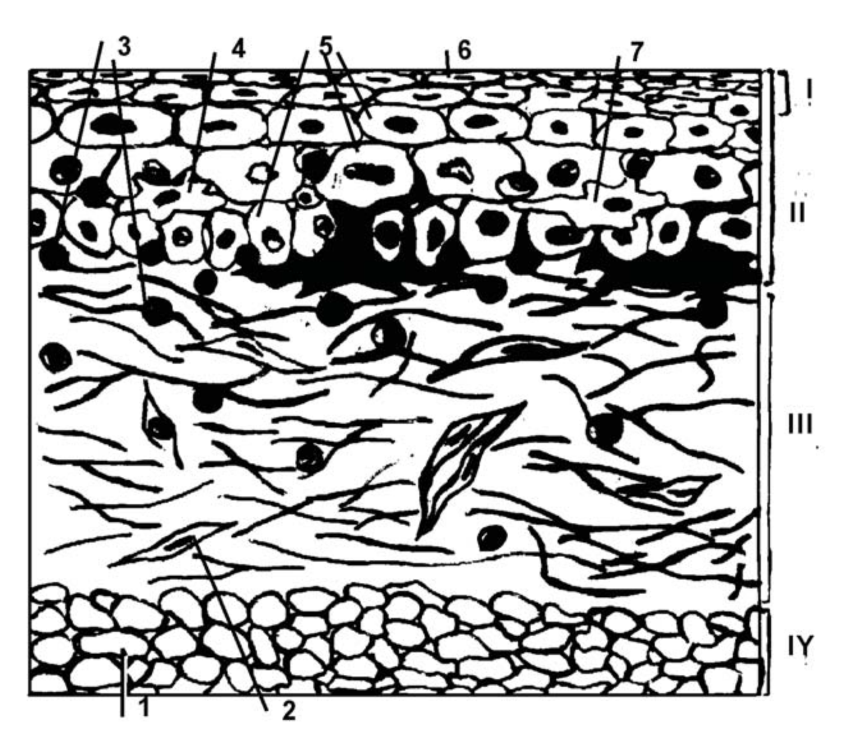
Кожа, являясь наружным покровом тела животных и человека, представляет собой сложный орган, выполняющий многообразные функции. Она состоит из эпидермиса, представляющего собой поверхностный сложный пласт эпителия, дермы – собственно кожи, образованной волокнистой соединительной тканью, и гиподермы – подкожно-жировой клетчатки (рисунок 7). У человека в зависимости от возраста, пола, роста и массы тела площадь поверхности кожи колеблется от 1.5 до 2 $м^2$. Масса кожи с гиподермой составляет 16-17% от общей массы тела, без гиподермы 4-6%.

Из наиболее важных функций, выполняемых кожей, можно выделить защитную, дыхательную, абсорбционную, выделительную и пигментообразующую.

Защитная функция является, пожалуй, наиболее многообразной. Прежде всего, это механическая защита от действия внешних факторов.

Эта функция обеспечивается плотным роговым слоем, который особенно выражен на подошвах и ладонях, высокой эластичностью и механической резистентностью волокнистых структур соединительной

ткани, что позволяет коже оказывать сопротивление механическим воздействиям – давлению, разрывам и ушибам.



I – роговой слой; II – эпидермис; III – дерма (рыхлая соединительная ткань); IY – подкожная жировая клетчатка; основные типы клеток: 1 – жировые клетки, 2 – фибробласты, 3 – лимфоциты, 4 – клетки Лангерганса, 5 – кератиноциты, 6 – меланоциты, 7 – клетки Гренстейна

Рисунок 7 – Послойное строение кожи

Кожа обеспечивает защиту организма от воздействия радиации. Роговой слой осуществляет практически полную задержку инфракрасных лучей и частично ультрафиолетовых. Последние, проникая в глубь эпидермиса, стимулируют выработку пигмента – меланина, поглощающего ультрафиолетовые лучи и защищающего клетки организма от их вредного воздействия. Именно этим объясняется наиболее темный цвет кожи у жителей жарких стран, где уровень инсоляции значительно выше, чем у людей, проживающих в умеренном климате. Защите от ультрафиолетовых лучей способствует также уроканиновая кислота, являющаяся продуктом превращения гистидина в эпидермисе.

Кератин рогового слоя участвует в защите от химических раздражителей, а прозрачный слой и самая глубокая часть рогового слоя, богатые холестерином, являются основным барьером для проникновения в кожу электролитов, неэлектролитов и воды. Благодаря потоотделению кожа участвует в нейтрализации кислот и щелочей.

Кожа обладает выраженными бактерицидными свойствами. На ее поверхности у человека, по данным разных авторов, присутствует от 115 тысяч до 32 миллионов микроорганизмов на 1 см^2. Считается, что неповрежденная кожа непроницаема для микроорганизмов.

В составе пота и секрета сальных желез из организма выводятся микроорганизмы и вредные химические вещества, попадающие извне. За счет лизоцима, низших жирных кислот, кислой реакции кератина, секрета потовых и сальных желез создается кислая мантия кожи, которая обладает бактерицидным действием.

Это создает механизм самостерилизации, благодаря которому, попадая на кожу, кишечная палочка, например, погибает через 15-30 минут.

Под влиянием переохлаждения, загрязнения, переутомления, низкой активности гормонов половых желез бактерицидные свойства кожи снижаются, а под влиянием тепла, субэритемальных доз ультрафиолетового облучения, массажа – повышаются.

В 80-х годах XX в. было установлено, что кожа снабжена эффективным аппаратом для местного иммунного реагирования, который тесно связан со всей системой иммунитета, при этом он проявляет высокую самостоятельность в выполнении каждой конкретной реакции.

Эпидермис – внешний слой кожи – выстлан эпителиальными клетками – кератиноцитами, которые, размножаясь, образуют несколько слоев (рисунок 7). По внешней поверхности кожи располагаются состарившиеся кератиноциты, образуя ее роговой слой (от лат. ceratos – «рог»). Молодые, делящиеся кератиноциты образуют глубокий слой эпидермиса. Здесь же расположены меланоциты, включающие в себя гранулы пигмента меланина, определяющие цвет кожи. В недрах слоев кератиноцитов встречаются дендритные клетки двух типов – Лангерганса и Гренстейна.

При вторжении в кожу антигена клетки Лангерганса и Гренстейна выполняют функцию макрофагов, перерабатывают антиген и представляют его лимфоцитам. При этом различие в функциях этих двух типов клеток состоит в том, что клетки Лангерганса представляют антиген Т-хелперам, а клетки Гренстейна – Т-супрессорам. Установлено, что клетки Гренстейна резистентны к ультрафиолетовому облучению, а клетки Лангергарса при его воздействии погибают. По-видимому, этим объясняется в определенных случаях угнетение иммунной реакции на антиген при ультрафиолетовом облучении кожи. Не исключено, что именно этими изменениями объясняется повышение на 25% возникновения рака кожи у людей при длительном и бесконтрольном загаре на солнце.

Имеются сведения, что в коже продолжается дифференцировка незрелых Т-лимфоцитов. Подобно эпителиальным клеткам тимуса, кератиноциты вырабатывают гормон тимопоэтин, необходимый для созревания Т-лимфоцитов и интерлейкина-1 (ИЛ-1), который стимулирует секреторные и пролиферативные свойства лимфоцитов. С помощью ИЛ-1 кератиноциты усиливают способность клеток Лангергарса к переработке антигенов.

Наряду с участием в иммунных реакциях кожа выполняет и другие очень важные для организма функции.

Дыхательная функция. В течение суток при температуре 30°С через кожу человека выделяется (за исключением кожи головы) 7-9 г углекислоты и поглощается 3-4 г кислорода, что составляет 2% от всего газообмена в организме. Кожное дыхание усиливается во время физической нагрузки, при пищеварении, увеличении барометрического давления, температуры и островоспалительных процессах.

Абсорбционная (всасывательная) функции кожи. Через эпидермис всасываются жирорастворимые вещества, а через сально-волосяные фолликулы и по выводным протокам потовых желез в период торможения потоотделения – водорастворимые вещества. Газообразные вещества (углекислота, кислород и др.) и некоторые вещества, растворяющие липиды и растворяющиеся в них (йод, эфир, хлороформ и др.), всасываются легко.

Выделительная функция представлена работой потовых и сальных желез. В среднем за сутки выделяется от 600 до 1300 мл пота. Секрет сальных желез на 2/3 состоит из воды и 1/3 из аналогов казеина, холестерола, некоторых солей, свободных жирных и неомыляемых кислот, продуктов обмена половых гормонов и др.

Пигментообразующая функция состоит в выработке пигмента меланина, железосодержащего кровяного пигмента гемосидерина и трихосидерина, в рыжих волосах – каротина.

2.2 ИММУННЫЕ СТРУКТУРЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Желудочно-кишечный тракт занимает важное место во взаимоотношениях организма с внешней средой (М.Р. Сапин, 1987). В отличие от кожи и дыхательной системы, которые контактируют в основном с газовыми средами, слизистая пищеварительной системы постоянно испытывает на себе воздействие самых разнообразных веществ, находящихся в твердом, жидком, полужидком и даже в газообразном состоянии. В процессах пищеварения и имеющих место процессах брожения и гниения зачастую образуются токсичные вещества и газы, которые действуют на слизистую оболочку соответствующих отделов желудочно-кишечного тракта.

Не случайно в процессе эволюции слизистая оболочка и лежащая под ней слизистая основа органов пищеварения имеют, наряду с хорошо разветвленной сетью лимфатических капилляров, также собственные лимфоидные образования в виде миндалин, одиночных лимфоидных узелков и лимфоидных бляшек (групповых лимфоидных узелков), являющихся органами иммуногенеза. Язычная миндалина, правая и левая небные находятся в начале желудочно-кишечного тракта, на границе

ротовой полости и глотки. Эти миндалины входят в состав лимфоидного кольца Пирогова-Вальдейера.

В слизистой оболочке и в подслизистой основе на протяжении всей пищеварительной трубки на близком расстоянии друг от друга залегают многочисленные лимфоидные узелки. Это своего рода сторожевые посты, расположенные в стенках всех органов желудочно-кишечного тракта (глотки, пищевода, желудка, толстой и тонкой кишки, желчного пузыря, желчных протоков) под эпителием и готовые осуществлять иммунную защиту в любой момент в случае антигенного воздействия на поверхность слизистой оболочки или в ее толще.

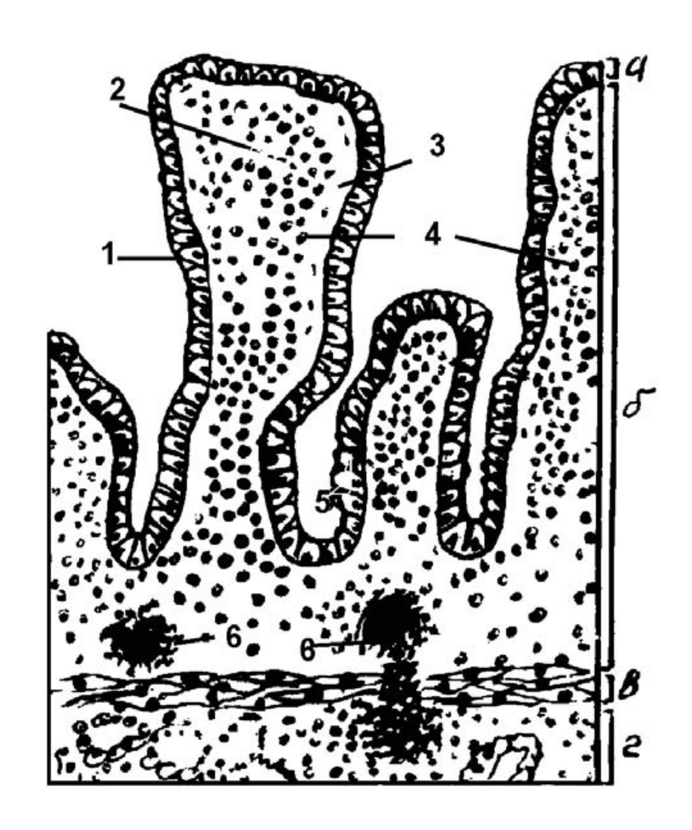
Наряду с лимфоидными органами в пищеварительной системе имеются дополнительные средства защиты. Прежде всего, это лизоцим, который в достаточных количествах выделяется слизистой оболочкой ротовой полости и желудка. Лизоцим (ацетилмуралидаза) – белок, состоящий из одной полипептидной цепи и функционирующий как муколитический фермент. Он отщепляет от мукопептидных комплексов бактериальной стенки N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовую кислоту, в результате чего стенки бактерий разрушаются, происходит ее лизис. Наиболее чувствительны к лизоциму микрококки, сарцины.

Следует отметить, что лизоцим содержится не только в слюне и желудочном соке, но и во многих тканях и жидкостях организма. В значительной концентрации он находится в макрофагах легких, секретах конъюнктивы, носа, слизи кишечника. Весьма примечательным является то, что лизоцим может взаимодействовать с Ig A и вызывать лизис резистентных к лизоциму бактерий. На вирусы лизоцим не действует.

Мощным барьером на пути проникновения вирусов в организм через желудочно-кишечный тракт является кислое содержимое желудка. Достаточно высокая концентрация соляной кислоты в желудочном соке (pH 0.8-1.7) вызывает гибель попадающих с пищей и водой микробов, чувствительных к кислоте (например, холерного вибриона).

Иммунную защиту в полости кишечника и на его слизистой и особенно в приклеточном слое (гликокаликсе) осуществляет IgA. Молекула IgA состоит из двух элементарных субъединиц, соединенных j-цепью.

Антитела этого изотипа в основном секретируются на поверхности слизистой оболочки кишечника. Незначительное количество IgA выделяется в кровь. Синтез и секреция IgA в тканевую жидкость осуществляют антителосекретирующие клетки. Однако секреция его через слизистые оболочки является функцией эпителиальных клеток (рисунок 8). Именно в этих клетках к IgA прикрепляется специальная полипептидная цепь – секреторный компонент – S, который увеличивает устойчивость sIgA к расщеплению протеазами.



а-г – послойное строение; 1-6 – основные типы клеток: а – цилиндрический эпителий, б – собственная пластинка слизистой (рыхлая соединительная ткань), в – мышечная пластинка, г – подслизистая основа; 1 – бокаловидный эпителий, 2 – ворсинка, 3 – базальная соединительнотканная пластинка, 4 – вал Т-лимфоцитов, 5 – либеркюнова крипта, 6 – лимфоидный фолликул (В-клетки)

Рисунок 8 – Схематическое изображение поперечного среза слизистой оболочки кишечника (по Р.В. Петрову и Р.И.Атауллаханову,1991)

Установлено, что sIgA обеспечивает защитную функцию, действуя непосредственно на бактерии, связывая их и препятствуя проникновению в глубь слизистой оболочки. Наряду с этим sIgA дезактивирует токсические продукты и создает условия к их последующему разрушению протеолитическими ферментами.

Следует также отметить, что в настоящее время обнаружены и описаны плазматические клетки в слизистой оболочке и в строме ворсинок кишки под эпителием, способные синтезировать и секретировать все известные классы иммуноглобулинов (G, A, M, D, E). В разных отделах желудочно-кишечного тракта содержится неодинаковое количество плазмоцитов, продуцирующих те или иные классы иммуноглобулинов. Однако преобладающими являются sIgA.

Таким образом, пищеварительный аппарат обеспечивает не только местную иммунную защиту в ответ на пероральное внедрение антигена, но и участвует в работе иммунной системы всего организма.

2.3 ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Дыхательная система так же, как и пищеварительная, находится в постоянном контакте с внешней средой. Однако, в отличие от пищеварительной, система дыхания в основном имеет дело с газовыми средами и со всеми теми веществами, которые в них могут находиться во взвешенном состоянии. Учитывая, что воздушно-капельным путем в организм может проникать значительное количество патогенных антигенов, респираторная система должна иметь хороший защитный барьер со своими особенностями иммунного реагирования.

Прежде всего, это фильтрационная защита от проникновения в организм взвешенных частичек включая бактерии и вирусы, которая обеспечивается мерцательным эпителием. Наличие в бронхах, трахее и верхних дыхательных путях мерцательного эпителия позволяет не только улавливать инородные частицы, но и с помощью координированных движений выталкивать их наружу. Причем с помощью таких рефлекторных защитных реакций, как кашель и чихание, скорость движения выдыхаемого воздуха достигает скорости ветра при урагане. Правда, это может иметь и свои отрицательные последствия, но уже для других людей, поскольку при кашле и чихании распространение патогенных вирусов может составлять 15 м.

В механической очистке воздуха активно участвует слизистая оболочка полости носа, трахеи и бронхов. Важным фактором, обеспечивающим улавливание инородных частиц, является слизь. За сутки в слизистой оболочке полости носа вырабатывается 100-500 мл секрета, в трахее и бронхах – 10-100 мл. При носовом дыхании инородные частицы размером до 30 мкм задерживаются волосяным фильтром преддверия полости носа, более мелкие частицы (10-25 мкм) оседают на слизистой оболочке носовой полости. Этому способствует турбулентное движение потока вдыхаемого воздуха.

Вместе со слизью инородные частицы перемещаются из передней части полости носа со скоростью 1-2 мм/час к выходу из него за счет упорядоченного движения ресничек мерцательного эпителия. Из задней части полости носа слизь с осевшей пылью и микробами перемещается со скоростью около 10 мм/мин по ходу движения вдыхаемого воздуха к глотке и оттуда за счет рефлекторно возникающих глотательных движений поступает в пищевод и желудок.

Отдельная клетка мерцательного эпителия имеет около 200 ресничек длиной 6 мкм и диаметром 0,2 мкм. Реснички совершают около 800-1000 колебательных координированных движений в минуту, и за счет разной скорости и направления движения ресничек в соседних полях (в одно поле входит от нескольких десяток до нескольких сотен клеток реснитчатого эпителия) обеспечивается спиралеобразный характер выведения секрета.

Усиление активности ресничек мерцательного эпителия вызывают простогландины E_1, E_2 и лейкотриен C_4, а снижение – вдыхание табачного дыма. Инородные частицы, попавшие в легкие с вдыхаемым воздухом, выводятся из организма за счет движения ресничек мерцательного эпителия за 1-24 часа.

Выработка и выделение секрета регулируется симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы. Стимулируют выделение секрета простагландин E_1 и гистамин. Известно, что бокаловидные клетки выраженно реагируют на механические воздействия. Важную роль в выделении секрета слизистой оболочкой дыхательных путей играет возбуждение ирритантных рецепторов блуждающего нерва. Установлено, что нервная система регулирует не только объем, но и вязко-эластические свойства секрета.

Следующий важный барьер – это наличие в дыхательной системе на пути следования воздуха органов лимфоидной системы – миндалины лимфоидного кольца (непарной глоточной и парной трубной), которые располагаются в стенках верхних отделов глотки (носоглотки). Мощная лимфатическая сеть, окутывающая органы дыхания, осуществляет как поверхностно, так и в толще эпителиальных тканей иммунный контроль за всем, что оказывается на поверхности дыхательных путей.

Инородные частицы размером менее 2 мкм (пыль, микроорганизмы, вирусы) могут попадать с вдыхаемым воздухом в полость альвеол, эпителий которых представлен дыхательными альвеолоцитами и альвеолярными секреторными клетками (альвеолоциты I и II типов). В альвеолярное пространство из стенок альвеол поступают крупные клетки округлой формы, так называемые альвеолярные фагоциты, относящиеся к макрофагам. Именно они захватывают и перерабатывают пылевые частицы, микроорганизмы и вирусы, а также компоненты легочного сурфактанта, клетки альвеолярного эпителия и продукты их распада. Альвеолярные макрофаги с помощью движения ресничек (в бронхах и трахее) продвигаются вверх и затем заглатываются или выделяются наружу. Небольшое количество альвеолярных макрофагов с поглощенными частицами мигрирует с альвеолярной поверхности в интерстициальную ткань и в дальнейшем перемещается в лимфу. Причем, в реакции фагоцитоза в дыхательных путях активно участвуют нейтрофилы.

Наряду с этим в альвеолах продуцируются и выделяются внутрь лизоцим и секреторные IgA, которые дополняют эффективное иммунное реагирование на действие различных чужеродных агентов.

Содержание sIgA в слизи проксимальных отделов бронхиального дерева в 10 раз выше, чем в сыворотке крови. Установлено, что sIgA в присутствии комплемента вызывает лизис бактерий совместно с Ig других классов.

3 ВИДЫ ИММУНИТЕТА

С позиций современной иммунологии не вызывает сомнений, что в основе иммунитета лежат клеточные и гуморальные механизмы единого процесса, направленного на сохранение качественного гомеостаза организма. Однако исторически на разных этапах изучения иммунной системы исследователи предлагали классифицировать проявление тех или иных защитных реакций в самостоятельные, как они полагали, виды иммунитета.

В зависимости от механизмов, формирующих невосприимчивость организма к патогенным агентам, различают два основных вида иммунитета – наследственный и приобретенный.

Наследственный иммунитет (или врожденный, видовой, естественный, конституциональный) присущ тому или иному виду, передается по наследству. В качестве примера может служить невосприимчивость животных к вирусу ветряной оспы человека, вирусам инфекционного и сывороточного гепатита. Люди не восприимчивы к таким вирусным инфекциям животных, как чума рогатого скота, собак. Существуют различные степени напряженности видового иммунитета: от абсолютной резистентности до относительной невосприимчивости животного к какому-либо микробу. В качестве примера приведем классический опыт Л. Пастера по заражению невосприимчивых к сибирской язве кур путем искусственного понижения температуры тела. У лягушек повышение температуры тела делает их восприимчивыми к столбняку.

Приобретенный иммунитет развивается в результате перенесенной инфекции или иммунизации и обладает строгой специфичностью.

Различают *активно приобретенный иммунитет,* который развивается в результате перенесенного заболевания или в результате латентной инфекции (*естественно активно приобретенный*), а также может быть получен путем вакцинации (*искусственно приобретенный).*

Пассивно приобретенный иммунитет возникает у плода вследствие того, что он получает антитела от матери через плаценту или путем введения в организм готовых иммуноглобулинов. В зависимости от исхода инфекционного процесса различают две формы приобретенного иммунитета: *стерильный* (сопровождается полным освобождением от инфекционного агента) и *нестерильный,* или инфекционный, впервые описанный Р. Кохом в 1891 г. Он обусловлен наличием в организме инфекционного агента.

Как уже указывалось, в основе всех этих видов защитных реакций лежат механизмы клеточного и гуморального иммунитета. И, хотя это делается в определенной мере условно, под КЛЕТОЧНЫМ ИММУНИТЕТОМ понимают иммунную активность самих клеток иммунной системы, а под ГУМОРАЛЬНЫМ – активность продуктов некоторых из этих клеток.

3.1 КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

И.И. Мечников развивал свою клеточную фагоцитарную теорию иммунитета, встречая активное сопротивление большинства европейских ученых, особенно приверженцев теории гуморального иммунитета. До 80-х годов XX века клеточная и гуморальная теории иммунитета развивались обособленно, и лишь в последние 10-15 лет произошел существенный прорыв в ломке старых стереотипов, особенно в связи с внедрением в науку концепции системного подхода, в основе которого лежит рассмотрение всей большой функционирующей системы как одного взаимосвязанного целого, которое принципиально отличается от простой суммы его отдельных компонентов.

Значительное число иммунологов стали рассматривать систему защиты организма как единое неразрывное целое, включающее не только лимфоциты, вносящие в эту систему специфичность, но и лейкоциты других типов, приносящие туда свою способность к фагоцитозу и продукции многих биологически активных веществ. Стало ясно, что среди лимфоцитов отдельные популяции функционируют как неспецифические элементы (естественные киллеры), в то время как функционирование моноцитов и гранулоцитов под влиянием антител, приобретает характер специфичности.

3.2 ФАГОЦИТОЗ

В акте фагоцитоза можно выделить ряд последовательных стадий. Начальной стадии фагоцитоза предшествует опсонизация (термин, предложенный Райтом, означает «делать съедобным») чужеродной клетки – объекта фагоцитоза. К антигенам поверхности этой клетки присоединяются антитела, которые постоянно присутствуют в организме. Образовавшийся на антигене комплекс антиген-антитело стимулирует активацию и присоединение к нему компонента (специфические белки плазмы крови, которые при активации превращаются в ферменты). Получившийся в результате комплекс антиген-антитело – компонент становится инициатором остальных стадий фагоцитоза.

Следующий этап – это сближение фагоцитирующей клетки и объекта фагоцитоза. Направленное движение (этот процесс получил название «хемотаксис») стимулируется многими веществами, ведущими среди которых являются антитела к этому антигену. Подойдя к чужеродной клетке, нейтрофил прилипает к ней (явление адгезии). Этот процесс также регулируется комплексом веществ и различных взаимодействий, но направляется все теми же антителами.

Здесь уместно напомнить, что главная функция нейтрофила – фагоцитоз. Причем, функцию свою нейтрофил в течение жизни осуществляет, как правило, однократно. Захватив, убив и переварив антиген

(микроб или чужеродную клетку), он гибнет. Именно поэтому нейтрофилов так много в крови (у человека 50-70% от общего количества лейкоцитов). Установлено, что нейтрофилы, как, впрочем, и все остальные гранулоциты, не успевают специфически различать антиген. Однако, благодаря наличию на их поверхности рецепторов к иммуноглобулинам, они, присоединяя всегда имеющиеся в организме антитела, обретают специфичность в своей работе. Нейтрофил с имеющимися на поверхности антителами, соединившись с антигеном, вызывает резкую активацию фагоцитоза.

Следующий этап фагоцитоза можно назвать собственно фагоцитозом, когда происходит захват нейтрофилом чужеродной клетки или частицы. При этом образованные плазматические мембранные складки захватывают и обволакивают объект фагоцитоза, образуют вокруг него вакуоль, которая получила название фагосомы. Она отрывается от поверхности мембраны и смещается в глубь клетки. Под влиянием многочисленных ферментов захваченная клетка переваривается и гибнет.

Было установлено, что биологически активные вещества (ферменты, перекиси и др.) способны убивать чужеродную клетку не только внутри фагоцита, но и выходя из него наружу. Тогда эти биологически активные вещества убивают и рядом лежащую клетку – это также очень важная функция нейтрофилов.

Несколько иная роль в фагоцитозе принадлежит базофилам. Этот тип гранулоцитов по функциям близок к тучным клеткам, которые населяют ткани. Пожалуй, это самая немногочисленная популяция лейкоцитов. В норме у здоровых людей их количество не превышает 1%. Отличительной особенностью базофилов является наличие в их цитоплазме гранул, содержащих набор биологически активных веществ: гепарина, брадикинина, гистамина, серотонина и др. Базофилы выделяют эти вещества в окружающую среду, в результате чего увеличивается проницаемость сосудов, возникает спазм и паралич гладких мышц сосудов, изменяется ионный баланс и, как следствие, развивается отек ткани.

Выделение биологически активных веществ из базофила происходит вследствие активации этой клетки целым комплексом соединений при ведущей роли антител, преимущественно IgE. Именно бивалентные антитела против IgE вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов, предварительно сенсибилизированных (обработанных) IgE.

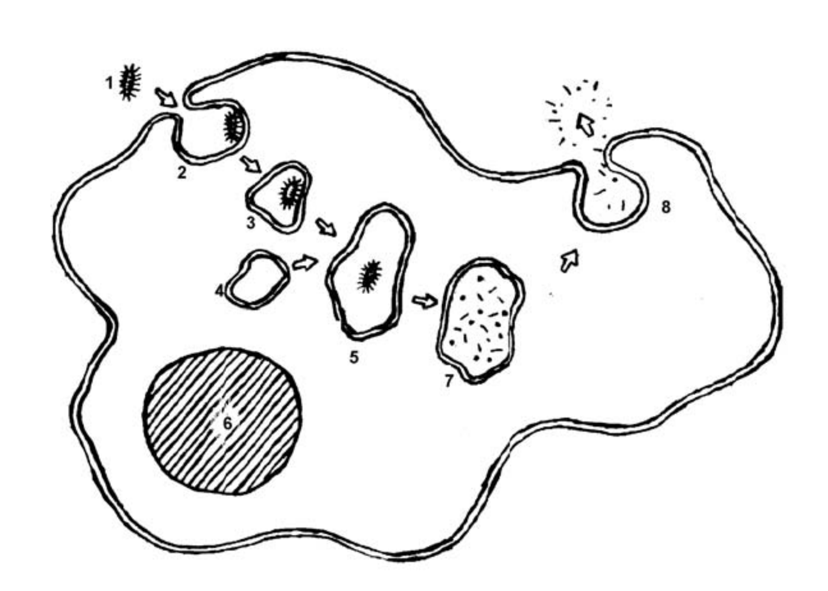
Следует отметить, что базофилы, кстати как и эозинофилы, способны к фагоцитозу, хотя в этом они сильно уступают нейтрофилам.

Эозинофилы относятся к гранулоцитам, их содержание среди лейкоцитов составляет у здорового человека 1-4%. По выполняемой функции эти клетки являются антагонистами базофилов. Гранулы эозинофилов содержат ферменты, нейтрализующие вещества, определяющие образование фибриновых сгустков, которые обусловливают ограниче-

ние очага воспаления. Выброс эозинофилами гранул происходит в результате активации этих клеток, подобно этому процессу у базофилов, при воздействии комплекса биологически активных веществ под контролем IgE, в присутствии антигена.

Наряду с этим привлеченные в очаг поражения продуктами распада клеток и молекул (для эозинофилов известны пептиды хемотаксиса), а также факторами макрофагов и эндотелиальных клеток эозинофилы выполняют функцию киллеров. Они участвуют в иммунной защите преимущественно против простейших и гельминтов. Эозинофилы получают помощь и от Т-лимфоцитов в виде ИЛ-5, который способствует накоплению в их цитоплазме гранул со смертоносным содержимым.

Важным типом лейкоцитов, активно участвующих в фагоцитозе, являются МОНОЦИТЫ, которые относятся к агранулоцитам. Их содержание у здорового человека колеблется от 4 до 8% от общего количества лейкоцитов. Как уже отмечалось ранее, макрофаги в большей степени, чем нейтрофилы, способны к убийству чужеродных клеток в окружающем его пространстве – обычно лишь после этого они захватывает их и переваривает (рисунок 9).



1 – микробная частица, 2 – начальная стадия фагоцитоза, 3 – фагосома, 4 – лизосома, 5 – фаголизосома, 6 – ядро, 7 – переваривание микробной частицы, 8 – экзоцитоз непереваренных ферментов

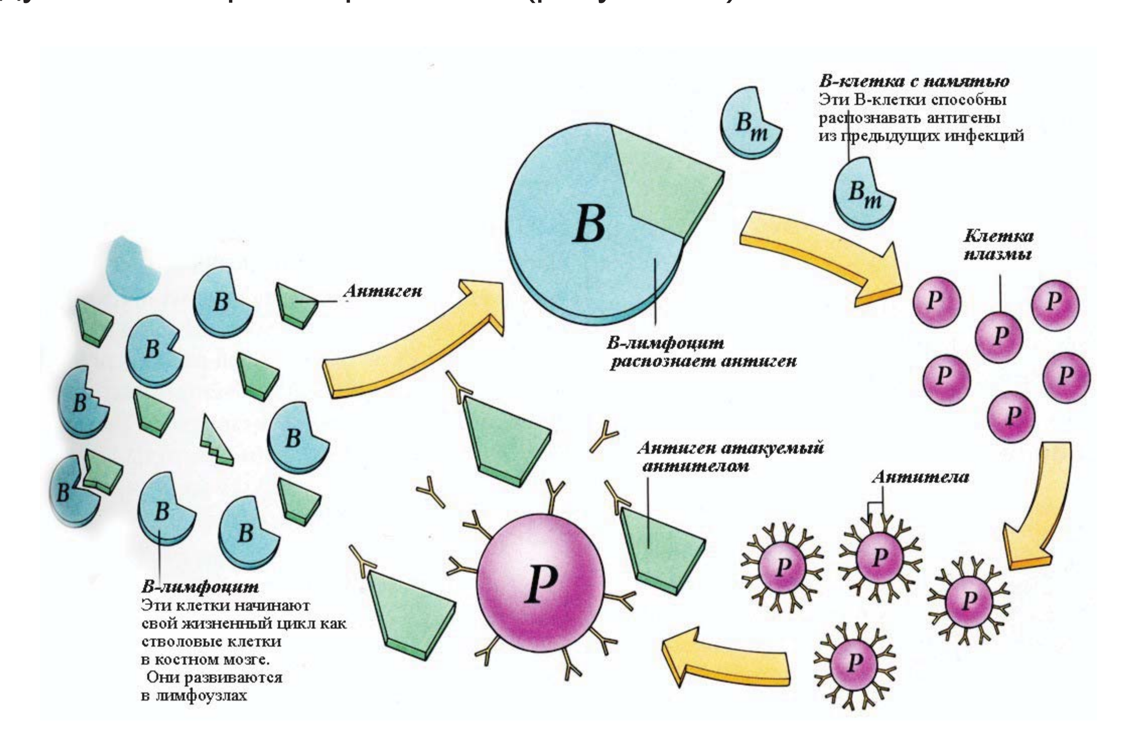
Рисунок 9 – Последовательные стадии фагоцитоза

Однако не весь захваченный чужеродный материал полностью уничтожается макрофагами. Часть его материала представляет собой наиболее иммуногенный, то есть способный к запуску активных иммунных реакций, антиген. Комплекс антиген-макрофаг передается лимфоциту для осуществления им специфического иммунного ответа.

Наконец макрофаги активно синтезируют многие десятки биологически активных веществ-ферментов, медиаторов и др., которые регулируют иммунные реакции, командуют образованием и функционированием лейкоцитов других типов в процессе идущего иммунного ответа, находясь даже в относительно спокойном состоянии.

3.2.1 ЭТАПЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Каков же ход событий в месте появления чужеродного агента? Именно в месте вторжения антигена развивается очаг воспаления. Можно выделить три этапа воспалительного процесса: эксудативный, продуктивный и регенеративный (рисунок 10).



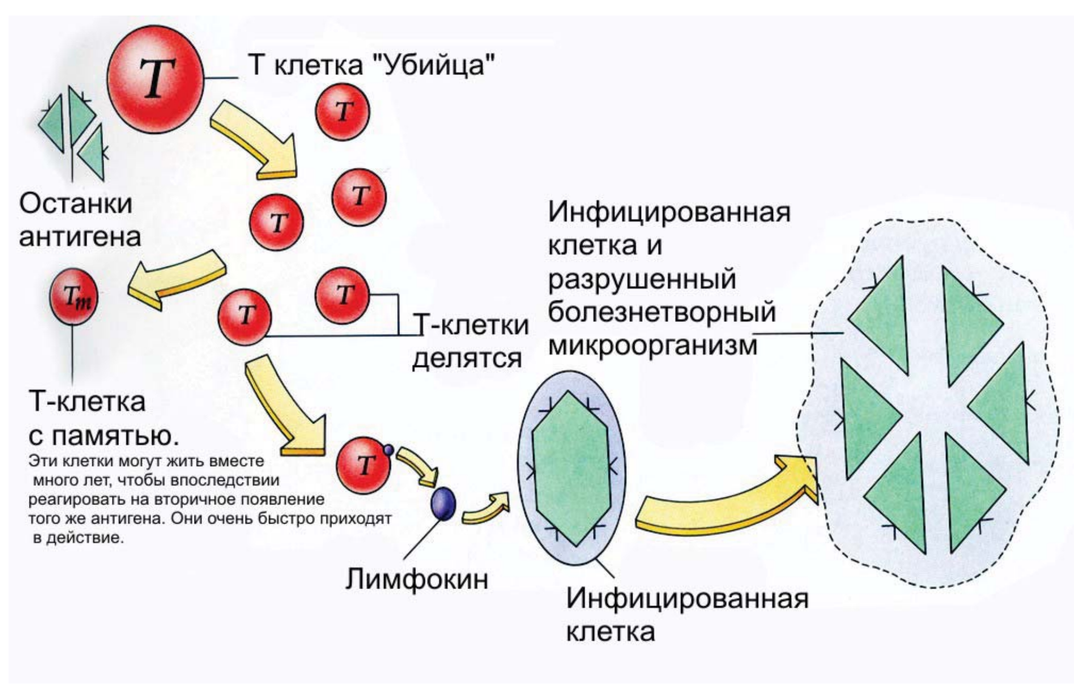


Рисунок 10 – Клеточная защита

1 ЭКСУДАТИВНЫЙ, ИЛИ ЖИДКОСТНЫЙ, ЭТАП ВОСПАЛЕНИЯ

Начальная фаза этого этапа связана с уже имеющимися там лимфоцитами и тучными клетками с молекулами «нормальных антител», относящихся преимущественно к IgE. Возникает дегрануляция тучных клеток с выбросом гистамина, серотонина, брадикинина, гепарина и других биологически активных веществ, которые вызывают расширение капилляров и увеличение проницаемости их для белков плазмы крови – альбуминов, фибриногена, иммуноглобулинов и др. Возрастающий в этом месте кровоток приносит сюда дополнительные «нормальные антитела» – белки системы комплемента и лейкоциты, которые концентрируются у стенок сосудов и переходят из них в ткань (явление хемотаксиса). В основном это нейтрофилы, хотя и остальные типы лейкоцитов также поступают в ткань. Оказавшиеся здесь базофилы, дегранулируясь, усиливают процессы, начатые тучными клетками. Разное увеличение концентрации выброшенных ими биологически активных веществ приводит к столь сильному расширению сосудов, что вскоре ток жидкости в них прекращается – возникает стаз (остановка кровотока).

Параллельно наблюдается и расширение лимфатических сосудов, идущих к региональной лимфоидной ткани. Первые партии разрушенных фагоцитами чужеродных клеток устремляются в ближайший к месту внедрения лимфоузел. Однако достаточно быстро, наряду со стазом в кровеносных сосудах, возникает стаз в лимфатических сосудах. При нормальном развитии процесса живые чужеродные клетки (по крайней мере, в значительных количествах) в лимфоузел не проникают. Если же такой прорыв произошел, то процесс воспаления переходит на этот лимфоузел. В этом случае возникает заболевание, называемое ЛИМФОАДЕНИТОМ. Протекает это заболевание со следующими симптомами: покраснением, температурой, болью.

Практически с самого начала эксудативной реакции в очаг воспаления проходят эозинофилы. Они нейтрализуют активность веществ, выделяемых базофилами и тучными клетками, и этим ограничивают очаг воспаления. Особое место в этом процессе отводится ферментам эозинофилов, которые активируют образование фибриновых сгустков. Скопление в очаге воспаления нейтрофилов и их массовая гибель после завершения акта фагоцитоза приводит к концентрации в данном месте ферментов, которые расплавляют окружающие ткани. Наличие фибрина дает начало образованию гноя. В дальнейшем к очагу воспаления устремляются новые массы нейтрофилов, что ведет к увеличению количества гноя и расплавлению окружающих тканей.

2 ПРОДУКТИВНЫЙ ЭТАП ВОСПАЛЕНИЯ

В это время в очаге воспаления начинает возрастать число макрофагов. Они уничтожают оболочки клеток разрушенных тканей и остатки необезвреженных чужеродных клеток. Параллельно с макрофагами чу-

жеродное активно уничтожают новообразованные Т-киллеры. Наряду с этим усиливаются пролиферационные процессы: идет образование стромы ткани. При этом, если гною не удалось прорваться наружу, он капсулируется. В определенных случаях на периферии воспалительного очага образуются островки лимфоидной ткани – гранулемы.

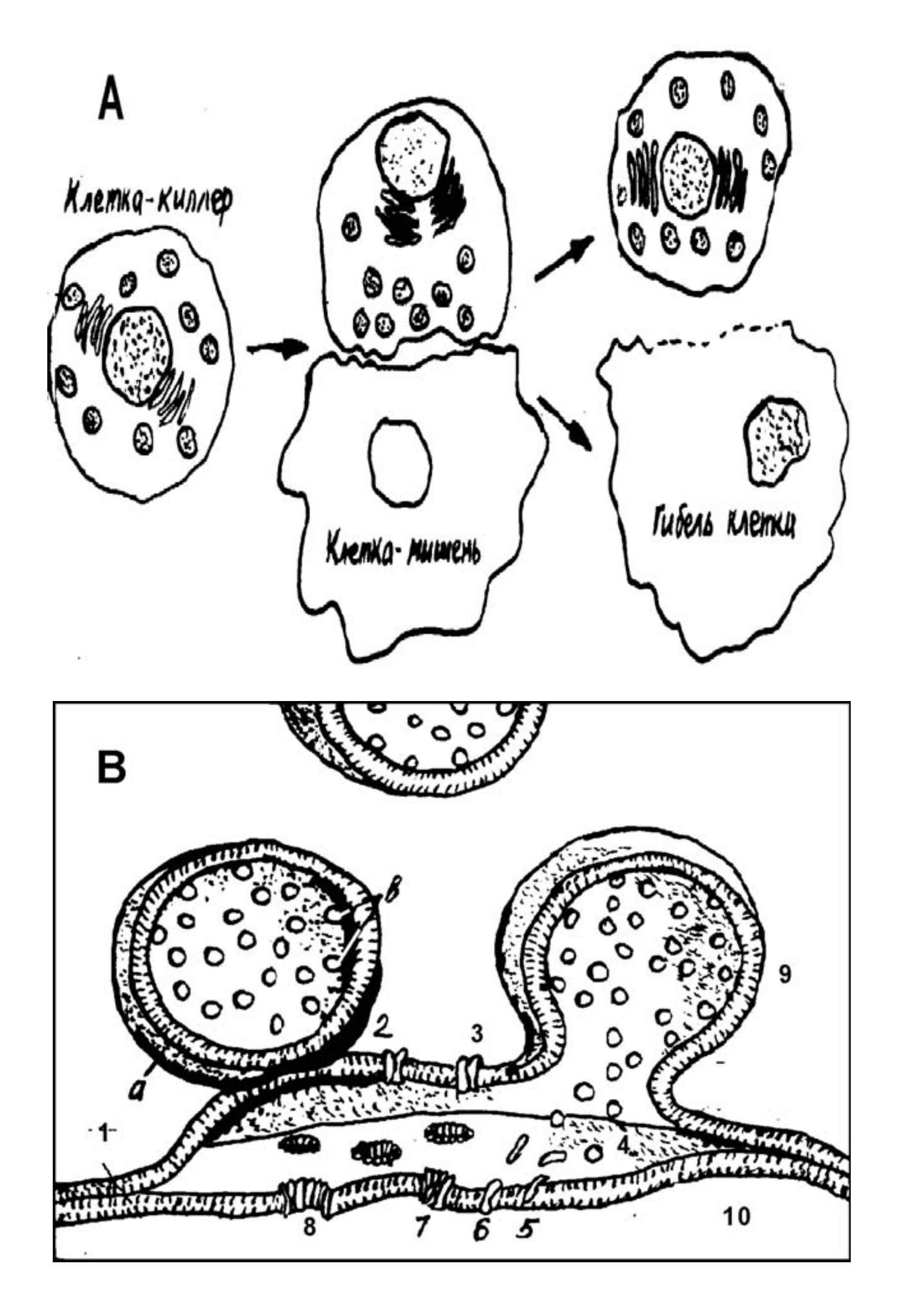
3 РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ЭТАП

Этот этап характеризуется окончанием воспалительной реакции и началом регенерации. Макрофаги и лимфоциты завершают уничтожение дефектных участков ткани. Одновременно идет интенсивное новообразование ткани. Зачастую оно бывает неполным, и в этом случае образуется рубец. При завершении процесса практически все лейкоциты из данного участка исчезают.

Предложенная упрощенная схема воспаления в каждом отдельном случае, у каждого конкретного человека может иметь свои особенности и специфику. В случае быстрого уничтожения чужеродного, при благоприятных условиях процесс воспаления может остановиться на начальных стадиях. При этом гнойник может не образоваться, если процесс воспаления идет не столь быстро и не отмечается расплавления тканей. В других случаях воспалительный процесс может быть потушен, но не до конца, и тогда он переходит в хроническое течение.

На картину течения воспалительного процесса влияет много факторов. Интенсивность начала воспалительного процесса зависит от количества внедрившихся микробов и от числа специфичных к ним лимфоцитов и антител, имеющихся в организме к моменту внедрения. При повторном внедрении антигена иммунный ответ будет более энергичным, чем при первичном внедрении этого же антигена, поскольку к этому времени клон специфических лимфоцитов увеличится за счет образовавшихся клеток памяти. Характер и особенности течения воспалительного процесса зависят от специфики опухолевой клетки, микроба, вируса. В зависимости от этого одни этапы воспаления сужаются, другие существенно усиливаются.

Если, например, микроб не уничтожен нейтрофилами совместно с антигенами и комплементом, то усиливается роль макрофагов Т-киллеров, соответственно возрастает их концентрация в очаге воспаления (рисунок 11).



А – стадии киллинга; В – этапы процесса выброса (1-8) перфорина (в) из гранул (а) в синапс: 1 – поверхность клетки-мишени; 2 – клеточная мембрана; 3 – выход молекул перфорина (4); 5 – связывание их с мембраной клетки-мишени и встраивание (6); 7 – полимеризация молекул и формирование поры (8)

Рисунок 11 – Механизм поражения клетки-мишени клеткой киллером (по Дж.Дин-Е. Юн и Ж.А. Кон,1988)

4 ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Иммунная система осуществляет постоянный надзор за антигенным составом клеток и жидких сред организма. Основная задача, которую она решает, – это способность различать «чужое» и «свое» (рисунок 12). Именно этой способностью наделены лимфоидные клетки, основные участники гуморального иммунитета. На их поверхности имеются специфические рецепторы, которые связываются с чужими антигенами. Известно, что на каждой клетке имеется много одинаковых рецепторов, которые могут связаться только с одним единственным антигеном.



Рисунок 12 – Реализация механизмов гуморального иммунитета

Причем, имеется специфическое распределение обязанностей между популяциями Т- и В-лимфоцитов. Рецепторы В-лимфоцитов обладают специфичностью к любым чужим антигенам, а рецепторы Т-лимфоцитов специализируются на узнавании «своих» белков индивидуальности, измененных чужими антигенами.

Белки индивидуальности – особый тип молекул, имеющихся на поверхности каждой клетки. Они, как отпечатки пальцев, обладают неповторимым, уникальным для каждого индивида рисунком антигенности. Способность Т-лимфоцитов узнавать свои измененные белки индивидуальности позволяет обнаруживать свои клетки, в которые внедрился вирус, а также выявлять клетки, которые приобрели способность к неограниченному росту (злокачественные опухоли).

4.1 ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И РЕЦЕПТОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В качестве рецепторных молекул для антигенов на поверхности В-лимфоцитов выступают иммуноглобулины. После выработки клетками лимфоидной ткани они циркулируют в сыворотке крови и функционируют в организме в качестве антител.

Определение уровня иммуноглобулинов является очень важным при диагностике и клиническом мониторинге иммунодефицитов, моноклональных гамматий, аутоиммунных заболеваний и других патологических состояний. Краткая характеристика основных классов иммуноглобулинов и их концентрация в сыворотке здоровых людей приведена в таблице 1.

IgG особенно активен против грамотрицательных бактерий, токсинов и вирусов. С помощью IgG-антител микробы и чужеродные клетки агглютинируются и лизируются.

Так как через плаценту переносится только IgG, новорожденные имеют только материнский IgG. Нижняя его концентрация 400 mg/dl наблюдается к четырем месяцам жизни. Далее уровень IgG повышается, достигая уровня взрослых к восьми годам жизни.

IgG распределен внутри- и вневаскуально. Период его полужизни 23 дня, IgA – 6 дней, IgM – 5 дней. IgG состоит их четырех подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Наибольшим по количеству является IgG1, наименьшим – IgG4. Способностью связывать комплемент обладают IgG1 и IgG3, IgG4 практически не связывает комплемент.

IgG1 и IgG3 (но не IgG2 или IgG4) взаимодействуют с Fc-рецептором моноцитов. IgA распознает вирусы и бактериальные токсины, может активировать систему комплемента. В секретах слизистых оболочек IgA находится в димерной форме. Секреторный IgA (sIgA) имеет два вида Н-цепи (1 и 2). Он выявляется в слюне, выделениях трахеоброхиального, урогенетального, пищеварительного трактов, молозиве, грудном молоке. sIgA сильно защищен от протеолиза секреторным компонен-

том. Последний синтезируется эпителиальными клетками и соединяется с IgA, который вырабатывается местно лимфоцитами подслизистой оболочки. Концентрация IgA у детей первых лет жизни очень низка, и только к 10-14 годам она приближается к уровню взрослых.

IgM с эволюционной точки зрения является старейшим. Он образуется на ранних этапах иммунного ответа и совместно с комплементом лизирует бактерии и другие чужеродные клетки. При первичном контакте с антигеном (АГ) синтезируются сначала IgM-, затем IgG-антитела. При повторном выделении того же антигена IgG-антитела синтезируются быстрее и в большем количестве, чем IgM, который в сыворотке находится в виде пентамера, и он имеет наибольшую молекулярную массу. Подобно полимерному IgA, IgM имеет j-цепь, которая служит для объединения субъединиц.

IgE относится к минорным компонентам сывороточных Ig. После секреции В-клетками IgE присоединяется к тучным клеткам и базофилам с помощью Fc-фермента. При взаимодействии IgE с антигеном происходит освобождение вазоактивных аминов из этих клеток, т.е. IgE является главным иммуноглобулином, участвующим в аллергических реакциях. Синтез IgE стимулируется при гельминтозных инфекциях. Полагают, что IgE-антитела участвуют в борьбе против паразитных инфекций.

IgD, так же как и IgE, относится к минорным иммуноглобулинам. Считается, что IgD является только рецепторным иммуноглобулином В-лимфоцитов, а сывороточный IgD – результатом сбрасывания рецепторного IgD с В-клетки при её активации. В настоящее время имеются данные, что IgD может местно синтезироваться в подслизистых оболочках слюнной железы и т.д. Иными словами так же, как sIgA, этот класс иммуноглобулинов выполняет определенную роль по защите слизистых оболочек от инфекционных агентов.

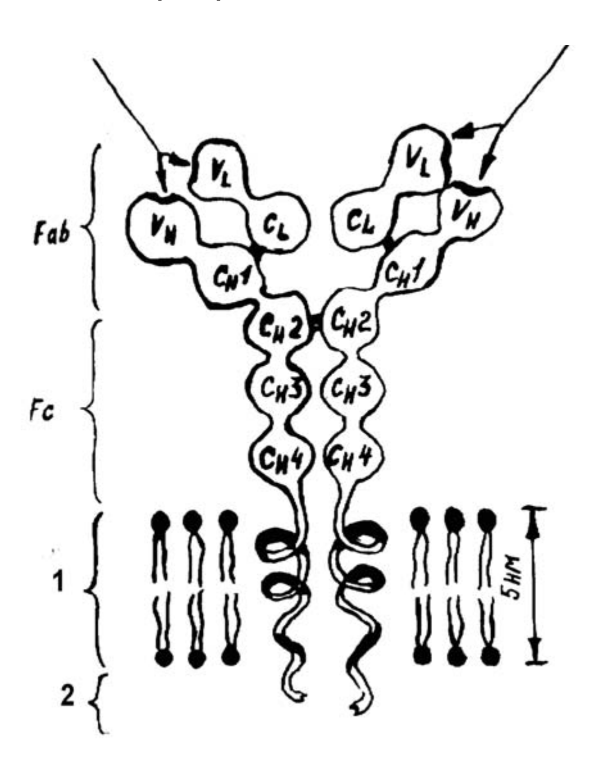
Основная часть иммуноглобулинов относится к гамма-глобулиновой фракции сыворотки. Их называют гамма-глобулинами потому, что они мигрируют к аноду в электрическом поле при pH 8.6 медленнее других глобулинов, относящихся к альфа- и бета-глобулинам.

Таблица 1 – Уровни иммуноглобулинов в сыворотке взрослых людей (по Lorenz, 1991)

Параметры	IgG		IgA		IgM	
Единицы измерения	mg/dl	jU/ml	mg/ml	JU/dl	mg/dl	jU/ml
Средние значения	1250	144	210	125	145	167
Границы колебаний	800-1800	92-207	90-450	54-268	60-250	69-287

Каждая молекула рецепторного Ig состоит из двух пар полипептид-

ных цепей: пары длинных (или их называют тяжелыми) Н-цепи и пары простых (легких) L-цепей (рисунок 13). В состав Н-цепи входит около 400-600 аминокислотных остатков, в состав L-цепей около 215 аминокислотных остатков. L- и Н-цепи соединены в общую молекулу ковалентными дисульфидными связями и к каждой Н-цепи с помощью одной дисульфидной связи прикреплено по одной L-цепи (рисунок 13).



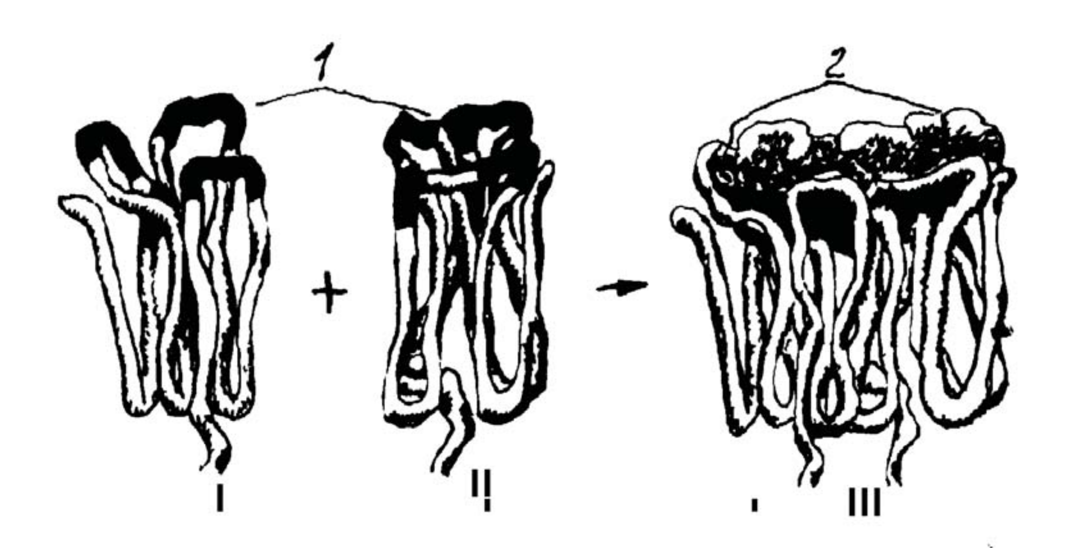
Fab – фрагмент, связывающий антиген; Fc – константный фрагмент, образующий кристаллы; стрелками указаны участки связывания антигена; C_L и C_H – константные области легкой и тяжелой цепей; V_L и V_H – вариабельные области легкой и т желой цепей; 1 – внутримембранный домен, 2 – цитоплазматический фрагмент

Рисунок 13 – Доменная организация Ig-рецептора (по H. Metzger,1984)

Иммуноглобулины – глобулярные белки, имеющие доменную организацию. Каждая полипептидная цепь, находясь в растворе, обладает специфической пространственной «упаковкой», в которой более компактные кубики (домены) чередуются с расплетенными участками. Н-цепи образуют пять доменов, L-цепи – два. Структура каждого домена стабилизируется внутренней дисульфидной связью. Антигенузнающий центр молекулы Ig представлен небольшой полостью, образованной между L- и Н-цепями. Полость выстлана несколькими аминокислотными участками Н-цепей. Установлено, что каждая молекула Ig имеет две таких полости, иначе говоря – два антигенсвязывающих участка (рисунок 14).

Молекулы антител, специфичные к разным антигенам, обладают сходной общей структурой, но имеют различия в строении антигенузнающей полости. Это обусловлено достаточным постоянством после-

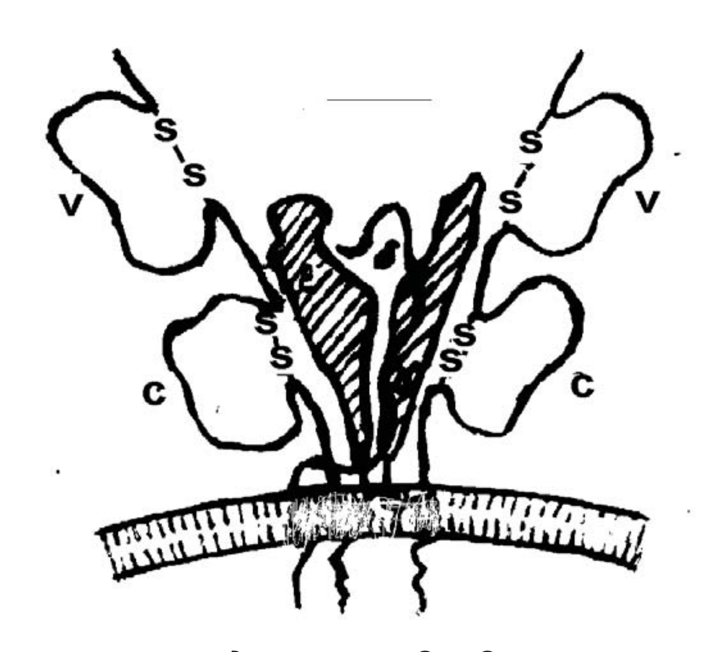
довательности аминокислот в Н- и L-цепях разных антител. И только небольшие фрагменты этой цепи подвержены сильным вариациям.



I – V-домен легкой цепи, II – V-домен тяжелой цепи; V – домен Fab-фрагмента иммуноглобулина; 1 – гипервариабельные участки, 2 – антигенсвязывающий участок (полость)

Рисунок 14 – Образование антигенсвязывающей полостипри ассоциации V_H- и V_L-доменов иммуноглобулина

Изменчивость характерна в основном для N-концевых доменов обеих цепей. Эти домены получили название вариабельных (V-домены), в то время как остальные домены цепей называются константными (С-доменами) (рисунок 15).



a, b, g, d, e – полипептидные цепи, C и C – константные домены, V и V – вариабельные домены

Рисунок 15 – Антигенузнающий рецептор Т-лимфоцита в клеточной мембране

На поверхности одной В-клетки расположено около 10 молекул Ig, идентичных по антигенной специфичности. Во всей популяции лимфоцитов существует около 1 миллиона клонов В-клеток. При этом каждый клон специфичен к одному конкретному антигену. Однако благодаря одной антигенной специфичности рецепторы одиночной В-клетки зачастую бывают представлены двумя разными изотипами. Установлено, что зрелые В-клетки до активации антигеном имеют рецепторы IgM- и IgD изотопов. После активации, теряя IgD, клетка приобретает IgG-рецепторы и становится (IgM + IgG). Замечено, что значительная часть активированных В-клеток теряет IgM и сохраняет только IgG-рецепторы.

Размеры полости, с помощью которой Ig взаимодействуют с антигеном, определяют размеры узнаваемого участка на чужеродном материале. Эти участки называются антигенными детерминантами. Они, как и узнающая полость, имеют размеры в среднем 3 х 1.5 х 0.7 нм.

Взаимодействуя с молекулой антигена, являющегося биополимером, антитело связывается лишь с его фрагментом, антигенной детерминантой. Так, например, на молекуле полисахаридного антигена детерминанта, которую узнает рецептор В-клетки, соответствует 5-6 остаткам моносахаридов. Аналогичным образом на молекуле глобулярных белков-антигенов В-клетки узнают детерминанты размером в несколько (4-6) аминокислотных остатков.

Следовательно, полость антигена взаимодействует с выпуклостью молекулы антигена, как замок и ключ. При этом чем выраженнее пространственное соответствие (комплементарность) активного центра Ig и антигенной детерминанты, тем прочнее связывание антитела с антигеном.

Несколько иначе функционирует рецепция антигенов Т-лимфоцитами. Известно, что Т-лимфоциты в чистом виде не могут узнавать подавляющее большинство антигенов. Это особенно характерно для Т-киллеров и Т-хелперов. Антигенузнающий рецептор этих клеток ориентирован на узнавание уникального сочетания комплекса данного антигена с молекулами на поверхности своих клеток. Было установлено, что антигенузнающими рецепторами Т-клеток являются белковые молекулы, отличающиеся от Ig. Они состоят из двух полипептидных цепей – альфа и бетта. С ними нековалентно связано еще три полипептида, с молекулярной массой каждая около 20 кДа. Причем, одна из трех цепей пронизывает клеточную мембрану, оставляя с внешней стороны клетки фрагмент протяженностью около 80 аминокислотных остатков, а внутри – около 40 аминокислотных остатков.

Чтобы понять механизм распознавания антигена, будет уместным напомнить о главном комплексе гистосовместимости. Еще в 50-х годах удалось выявить комплекс генов, с которыми связана реакция отторжения пересаживаемой ткани. Именно молекулы главного комплекса

гистосовместимости тканей экспрессируются на клеточной мембране. Лимфоциты, узнав чужие молекулы главного компонента гистосовместимости на клеточной поверхности генетически не идентичных клеток, пролиферируют и выделяют факторы роста и дифференцировки (Т-В-хелперы, Т-Т-хелперы) или превращаются в убийц (Т-киллеров).

Таким образом, Т-клеточный рецептор, в отличие от В-клеточного рецептора, ориентирован на узнавание главного комплекса гистосовместимости. Причем рецепторы Т-киллеров специализируются на узнавании белков главного комплекса гистосовместимости-1, а рецепторы Т-хелперов – на узнавании белков главного комплекса гистосовместимости-2.

Следует также подчеркнуть, что для осуществления дифференцировки и пролиферации эффекторных клеток лимфоцита необходимы дополнительные сигналы, в качестве которых выступают белки, секретируемые соседними клетками (лимфоцитами, макрофагами и другими). И, прежде всего, это белки-интерлейкины, о которых было уже рассказано в разделе 1.5.

5 ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Если рассматривать функционирование иммунной системы с позиции онтогенеза, то можно выделить три этапа: иммунология эмбриогенеза, иммунология постнатального (послеродового) периода, иммунология стареющего организма. Такое деление в определенной мере условно, однако оно помогает понять механизм функционирования иммунной системы в процессе ее становления, оптимального функционирования и в период увядания.

5.1 ИММУНОЛОГИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА

К настоящему времени накоплен значительный фактический материал об антигенных свойствах тканей зародыша человека и животных, о динамике формирования антигенной структуры развивающихся органов и систем, о процессах развития в эмбриогенезе способности отвечать на антигенное раздражение специфическими клеточными или гуморальными реакциями.

В раннем эмбриональном периоде начинается формирование изоантигенов известных генетических систем групп крови человека. На 5-6 неделе эмбрионального развития в эритроцитах обнаруживаются изоантигены А и В систем АВО. После рождения активность этих антигенов постепенно увеличивается, достигая максимума к 5-10 годам. Антигены M и N системы MNSs обнаруживаются в эритроцитах 7-недельных эмбрионов.

Как и у взрослых особей, у плодов млекопитающих и у новорожденных в начале антителообразования появляются IgM, позднее IgG. Отмечено, что недоношенные и рожденные в срок дети уже обладают способностью образовывать антитела к определенным антигенам, причем эти антитела принадлежат к IgM. Правда, есть точка зрения, что образование антител у плода человека может быть следствием внутриутробного заражения вирусом краснухи, сифилиса или токсоплазмозом.

Незначительное количество IgG можно выявить в сыворотке крови плода человека в конце первой половины беременности. Концентрация их медленно возрастает, достигая уровня показателей матери. Есть сведения, что у человека иммуноглобулины G и M проникают в кровь плода через плаценту от матери, хотя имеются данные и о выработке этих иммуноглобулинов в незначительном количестве у плода. Полагают, что антитела матери при трансплацентарном переходе к плоду ингибируют у него выработку собственных антител.

Большое практическое значение имеет исследование антигенов половых клеток и их роль в возникновении различных форм женско-

го и мужского бесплодия. В сперматозоидах человека обнаружены видоспецифические, межорганные, органоспецифические антигены и антигены групп крови. Продемонстрировано, что некоторые из этих антигенов ответственны за образование у женщин специфических спермоиммобилизующих антител. Именно наличие в сыворотке крови антител, вызывающих иммобилизацию сперматозоидов, находится в тесной связи с бесплодием неустановленной этиологии у женщин. Обнаружено, что спермоиммобилизующие антитела могут переходить из сыворотки крови в секреты полового тракта и оказывать там влияние на сперматозоиды.

Другой важной проблемой иммунологии эмбриогенеза является проблема иммунологического взаимоотношения матери и плода. Мать и плод во всех случаях беременности отличаются друг от друга по своим изоантигенам, и между ними могут возникать иммунологические взаимоотношения типа реакции реципиента против аллотрансплантата. Однако в подавляющем большинстве случаев это не перерастает в иммунологический конфликт. По-видимому, роль биологического барьера между плодом и матерью выполняет плацента. Установлено, что децидуальная оболочка содержит А- и В-антигены, характерные для крови матери. Амнион и амниотическая жидкость – АВО изоантигены плода. Высказывается мнение, что антигены амниона и амниотической жидкости связывают антитела матери и не допускают их в организм плода в случаях несовместимой беременности. Кстати, роль биологического барьера между плодом и матерью может выполнять трофобласт.

Однако, несмотря на то, что между плодом и матерью существует биологический барьер, оберегающий от взаимного повреждения, между ними в течение беременности могут возникать иммунологические взаимодействия. При развитии иммунологического конфликта между плодом и матерью могут возникать такие виды акушерской и педиатрической патологии, как привычные выкидыши, преждевременные роды, токсикозы беременных, гемолитическая болезнь новорожденных. Гемолитическая болезнь у новорожденных возникает в связи с несовместимостью плода и матери по изоантигенам группы крови и чаще всего в условиях Rho(D)- АВО-несовместимости.

Все это свидетельствует в пользу того, что на ранних этапах онтогенеза проявляется способность организма отвечать на антигенное раздражение гуморальными и клеточными реакциями иммунной системы.

5.2 ИММУНОЛОГИЯ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Сразу после рождения большое значение в иммунологических реакциях организма имеет пассивный иммунитет, представляющий IgG матери. Именно он включает разнообразные антитоксины, противовирусные бактериальные антитела. Однако у новорожденного имеет ме-

сто дефицит антител к грамотрицательным микроорганизмам, которые не проникают через плаценту. К сожалению, это может быть причиной для развития соответствующих инфекций.

Плод, особенно в последние месяцы беременности, концентрирует IgG путем активного трансплацентарного транспорта из организма матери. Именно поэтому на момент рождения содержание IgG у плода может быть выше, чем у матери, а у новорожденных тем ниже, чем больше срок недонашивания. После рождения ребенка начинается катаболизм пассивно полученного IgG, содержание которого максимально снижается к 6-9 месяцам жизни.

Как уже отмечалось, развитие собственной иммунной системы начинается в раннем внутриутробном периоде. Полноценное функционирование иммунной системы проявляется в синтезе антител и в развитии аллергии замедленного типа и происходит после антигенной стимуляции. Этот процесс очень активно протекает после микробного осеменения новорожденного, сразу же после его рождения. И, пожалуй, наибольшую роль в этом следует отвести бактериям, заселяющим желудочно-кишечный тракт.

Одним из первых иммуноглобулинов, который синтезирует организм новорожденного, является IgM. В первую неделю жизни его содержание повышается и уже к первому году достигает уровня взрослого организма. IgA синтезируется со 2-3 недели и уровня взрослого организма достигает только к 7-12 годам. IgG начинает синтезироваться в первый месяц жизни, однако он настолько подвергнут в организме катаболизму, что его повышение обнаруживается только ко 2-3 месяцу. Уровня взрослых IgG достигает позже всех иммуноглобулинов к 12-15 годам.

Заселение после рождения желудочно-кишечного тракта микрофлорой ведет к локальной продукции IgA. Его содержание в фекалиях у детей в возрасте 4-6 месяцев приближается к уровню взрослых. Содержание IgA в бронхиальном секрете существенно повышается только после 6 месяцев жизни.

Созревание иммунной системы может значительно изменяться при иммунологических конфликтах, особенно в системе мать-плод при внутриутробном инфицировании плода. При этом может резко возрасти синтез IgM. Превышение уровня IgM более 20 мкг/100 мл чаще всего рассматривается как косвенное свидетельство внутриутробной инфекции.

Реагирование иммунной системы на антиген еще не является показателем ее полноценной зрелости. Ее окончательное созревание происходит, как правило, лишь в период полового созревания. С возрастом наблюдается продолжение развития лимфоидной ткани, накопление клеток памяти, совершенствование регуляторных механизмов. Параллельно этому нарастает интенсивность антителообразования и выраженность клеточного иммунитета.

5.3 ИММУНОЛОГИЯ СТАРЕЮЩЕГО ОРГАНИЗМА

В соответствии с решением семинара ВОЗ (1963) по старению возраст от 45 до 59 лет считают средним, от 60 до 74 лет – пожилым, людей в возрасте 75 лет и старше называют старыми и свыше 90 лет – долгожителями. Старение – биологический разрушительный процесс, неизбежно развивающийся с возрастом, приводящий к ограничению адаптационных возможностей организма, характеризующийся развитием возрастной патологии и увеличением вероятности смерти. Изучением закономерностей старения живых существ занимается геронтология, а изучением болезней людей пожилого и старческого возраста – гериатрия.

В процессе старения организма наблюдаются существенные изменения в функционировании всех систем, в том числе и иммунной. Эти отличия касаются центральных органов иммунной системы, а также количественных и качественных сдвигов функциональной активности различных популяций клеток, обеспечивающих реакцию иммунного ответа.

Наиболее ранние возрастные изменения наблюдаются в развитии тимуса. Сразу после наступления половой зрелости в тимусе отмечаются значительные инволютивные и атрофические изменения, которые приводят к заметным функциональным нарушениям, характеризующимся снижением его влияния на репопуляцию лимфоцитов в тимусзависимых зонах и дифференцировку Т-лимфоцитов.

Снижение функциональной активности тимуса в процессе старения характеризуется уменьшением продукции гормональных факторов, в частности тимозина. У здоровых людей в возрасте 20-30 лет концентрация этого гормона уже имеет тенденцию к снижению.

Установлено, что у практически здоровых людей абсолютное количество Т- и В-клеток в периферической крови снижается пропорционально возрасту, особенно это характерно для лимфоцитов, способных образовывать Е-розетки. Параллельно повышается число клеток-супрессоров, что ведет к увеличению супрессорной активности лимфоцитов по отношению к гуморальному ответу на различные антигены. По-видимому, повышение супрессорной активности лимфоцитов обусловливает ослабление иммунной реакции при старении.

Оценка функционального состояния и специфической активности Т- и В-систем иммунитета при старении свидетельствуют о прогрессивном снижении реакции Т-лимфоцитов на аллогенные клетки. Не исключено, что это обусловлено истощением реактивных популяций Т-лимфоцитов.

Количество В-лимфоцитов в периферической крови в процессе старения человека существенно не снижается, даже увеличивается.

Уровень IgA и IgG у лиц старше 40 лет имеет тенденцию к повышению, а IgM – к снижению. При этом отмечается значительное падение синтеза антител в основном за счет снижения количества антигенреактивных клеток и эффекторных клеток, синтезирующих антитела.

С возрастом наблюдается уменьшение количества клеток памяти, что вызывает снижение реакции иммунного ответа. Заметная роль в угнетении функциональной активности иммунной системы при старении отводится активации клеток-супрессоров. Т-супрессоры ограничивают пролиферацию зависимых от костного мозга предшественников В-клеток.

Обнаружено, что функциональная активность макрофагов с возрастом не изменяется. На фоне снижения (или дисбаланса) клеточного иммунитета при старении происходит заметное увеличение аутоиммунных феноменов. Наблюдается появление аутоантител (ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к ДНК и др.), увеличивается частота инфекционных заболеваний (амилоидоз, опухоли), как и в случаях врожденных иммунодефицитных состояний. С этих позиций оценка состояния иммунной системы в практической геронтологии позволяет предугадывать начало заболевания и применять соответствующую коррекцию. Есть точка зрения, что снижение клеточного иммунитета у пожилых людей – плохой прогностический признак.

Накопленные экспериментальные данные о роли иммунной системы в поддержании состояния здоровья и определении продолжительности жизни позволили предложить иммунологическую теорию старения. Ключевым положением в этой теории является инволюционное и атрофическое изменение тимуса. Обсуждается три точки зрения на возможные механизмы этого процесса:

1 «Клональное истощение». Предполагает наличие в клетках тимуса генетически запрограммированного временного механизма для саморазрушения и смерти после определенного числа делений клеток.

2 Повреждение ДНК клеток тимуса. Может быть случайным или вирусным. Такие клетки способны нарушать состояние толерантности.

3 Накопление ошибок синтеза. О важной роли генетических факторов свидетельствует то, что продолжительность жизни (у мышей) наследуется по доминантному типу, и гибриды первого поколения коротко и долгоживущих линий иногда живут дольше долгоживущих родителей.

Несомненно, что одним из важных вопросов биологической науки является изучение закономерностей увеличения продолжительности жизни. Иммунной системе в этих вопросах отводится весьма значительное место.

Наметилось несколько подходов к оптимизации иммунной системы. Прежде всего это ограничение калорийности диеты. Еще в 1935 году Mc Cay обнаружил, что снижение калорийности диеты оказывает влияние на иммунную систему организма и продолжительность жизни.

По всей видимости, ограниченная диета замедляет нормальное созревание иммунной системы, что задерживает связанное с возрастом понижение её функциональной активности. Отмечено, что у животных, содержащихся на низкокалорийной диете, усиливается устойчивость к опухолям, скорее всего, за счет снижения синтеза блокирующих антител, которые частично или полностью угнетают клеточный иммунитет к опухолям у животных, которых содержат на обыкновенной диете. Напротив, у животных, содержащихся на высококалорийной диете, возрастают аутоиммунные нарушения, снижается клеточный иммунитет и укорачивается продолжительность жизни.

На иммунную систему оказывает влияние снижение температуры. Однако если у животных это прослеживается во влиянии на продолжительность жизни, то у человека такой зависимости не обнаружено. Вероятно, диета и охлаждение влияют как на иммунную, так и на эндокринную системы (диета в раннем, а охлаждение в более позднем периоде жизни). Комбинация этих двух воздействий может дать потенцированный синергический эффект в отношении здоровья и продолжительности жизни человека.

6 ВЛИЯНИЕ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА

Иммунная система каждого отдельного организма имеет достаточно вариабельные параметры функционирования всех составляющих иммунитета. Иммунный статус индивидуума зависит от многих факторов внешней и внутренней среды. Эпидемиология иммунной недостаточности и иммунодефицитных состояний находится в тесной зависимости от экологических, промышленно-производственных и бытовых факторов, а также от особенностей географического региона, этнической, социальной и профессиональной принадлежности человека.

6.1 ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА

В 1988 году эксперты Всемирной организацией здравоохранения для оценки иммунного статуса в норме и патологии предложили комплекс наиболее информативных методов с учетом дальнейшего развития иммунологии. В 1993 году этот перечень был существенно дополнен, изменен и в настоящее время считается наиболее отвечающим требованиям иммунологической науки.

Этот комплекс включает в себя:

I Изменение специфических антител к микробным антигенам, аутоантигенам, аллоантигенам, аллергенам.

II Иммунохимические исследования:

1 Количественная и качественная оценка иммуноглобулинов, иммунных комплексов в плазме и биологических жидкостях.

2 Определение цитокинов и растворенных рецепторов для цитокинов в плазме и биологических жидкостях.

3 Определение продуктов эффекторных клеток и восстановительных реакций.

4 Определение компонентов комплемента.

5 Определение белков острой фазы.

6 Определение других белков, например бета 2-микроглобулина.

III Клеточные исследования:

1 Определение субпопуляции лимфоцитов и фенотипических маркеров, характеризующих изменение функционального состояния клеток.

2 Определение функциональной активности лимфоцитов in vitro, пролиферативного ответа, продукции иммуноглобулинов.

3 Определение клональности лимфоидных клеток.

4 Определение цитотоксичности лимфоцитов и других эффекторных клеток.

5 Оценка функциональной активности макрофагов и нейтрофилов.

6 Оценка функциональной активности тучных клеток, базофилов, эозинофилов.

IV Иммунологические исследования:

1 HLA – типирование с помощью серологической и молекулярно-биологической технологии.

2 Фенотипическое и генотипическое определение аллотипов сывороточных белков.

3 Пренатальная диагностика и наследование генетически детерминированных дефектов иммунной системы.

6.2 ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Иммунная система весьма чувствительна к влиянию различных факторов, среди которых можно выделить следующие воздействия:

1 Физические, в результате которых организм подвергается облучению лучами Рентгена, гамма-лучами или другими видами ионизирующего излучения. В результате этого развивается острая лучевая болезнь, характеризующаяся разной степенью угнетением иммунологической реактивности организма.

2 Хирургические, в результате которых удаляются центральные или периферические органы лимфоидной системы либо удаляются рециркулирующие через кровь и лимфу лимфоциты (например, при хроническом дренаже грудного лимфатического протока).

3 Химические, обусловленные применением фармакологических средств – иммунодепрессантов, относящихся к различным классам цитостатиков (аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, алкилирующие соединения, ингибиторы белкового синтеза, кортикостероиды, метафазные яды, производные химолина и др.).

4 Иммунологические, основанные на применении иммунных антилимфоцитарных, антитимоцитарных или антиглобулиновых сывороток.

При всех видах иммунодепрессивных состояний отмечается повышение чувствительности к инфекциям, приживление на длительный срок аллогенных (чужеродных) трансплантатов и повышение частоты возникновения злокачественных опухолей.

Весьма показательны в этом отношении сведения, представленные Международным центром, регистрирующим результаты пересадки почек. К 1974 году было проведено более 1500 трансплантаций почек, которые сопровождались длительной иммунодепрессивной терапией (химические препараты, антилимфоцитарные сыворотки, дренаж грудного протока). Было отмечено, что частота ретикулоклеточных сарком у этих пациентов в 300 раз выше, чем у лиц, не получивших иммунодепрессивной терапии. В 35 раз возрастала вероятность появления лимфом.

Наиболее частыми осложнениями являлись пневмония и другие заболевания дыхательной системы.

Таким образом, каждый конкретный вид воздействия приводит к угнетению преимущественно определенного типа клеток или даже их субпопуляций. Например, воздействие радиации приводит к уменьшению количества лимфоцитов; длительный прием некоторых лекарств (аспирин, сульфаниламидные препараты, декарис, некоторые антибиотики и др.) вызывает угнетение нейтрофилов и, как следствие, агранулоцитоз.

Об иммунной недостаточности можно с уверенностью говорить при наличии снижения некоторых показателей лейкограммы (до уровня ниже определенных значений). Такими критериями является непроходящее резкое уменьшение в крови относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов при сильном повышении числа нулевых клеток; значительное снижение нейтрофилов, вплоть до полного агранулоцитоза.

7 ИММУНОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ

Иммунодефицитное состояние, или иммунологическая недостаточность, – это врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, выражающийся неспособностью организма осуществлять реакции клеточного или гуморального иммунитета.

В настоящее время известно более 50 типов врожденных иммунодефектов. Чаще всего они характеризуются не исчезновением или дефицитом какой-либо субпопуляции лимфоцитов или лейкоцитов других типов, а дефектом функционирования этих компонентов, в частности синтеза ими тех или иных веществ (иммуноглобулинов, комплемента и других). Следует подчеркнуть, что врожденные иммунодефекты – весьма редкая патология, особенно те её типы, которые связаны с отсутствием лимфоцитов той или иной субпопуляции.

Врожденные дефекты иммунной системы не так уж часто приводят к развитию иммунной недостаточности и следующими за ней тяжелотекущими, воспалительными аутоиммунными и онкологическими процессами. Причем, некоторые дефекты хорошо компенсируются иммунной системой. Так, дефекты синтеза иммуноглобулинов класса А, ряда компонентов комплемента, Пельгеровская аномалия лейкоцитов (у этих больных с врожденным дефектом большое число нейтрофилов не дифференцируются в сегментоядерные, а остаются на уровне палочкоядерных форм клеток) могут в значительной мере компенсироваться.

Характерным примером приобретенного иммунодефицита стало заболевание, которое интенсивно распространяется во всем мире – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Это заболевание вызывает группа вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), относящихся к ретровирусам. Вирус размножается в Т-лимфоцитах-хелперах, что вызывает гибель этих клеток и, как следствие, резкое сокращение их численности. У больных СПИДом наблюдается резкое снижение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Аналогичные изменения отмечаются также при некоторых инфекционных заболеваниях (например, кори, при тяжелых воспалительных процессах – при сепсисе, перитоните) (рисунок 16). Причем, соотношение Т-хелперы / Т-супрессоры снижается в основном за счет повышения уровня Т-супрессоров.

Существенное нарушение соотношения при СПИДе субпопуляций Т-лимфоцитов определяется именно разрушением Т-хелперов. Резкое снижение числа этих клеток (в норме они редко преобладают над остальными лимфоцитами) является настолько выраженным, что обусловливает уменьшение в крови количества всех Т-лимфоцитов.

В диагностике развития заболевания СПИДом характерным признаком является сочетание трех критериев:

1 Снижение в крови количества лимфоцитов.

2 Снижение количества Т-лимфоцитов.

3 Резкое снижение количества Т-хелперов.

Следует отметить, что заболевание СПИДом развивается не сразу, да и не у всех носителей вируса. У этих больных отмечаются рецидивирующие, тяжело протекающие инфекционные и воспалительные процессы. Однако носители ВИЧ также могут болеть воспалительными заболеваниями, а их важно уметь отдифференцировать от начинающегося СПИДа с развивающимся иммунодефицитом.

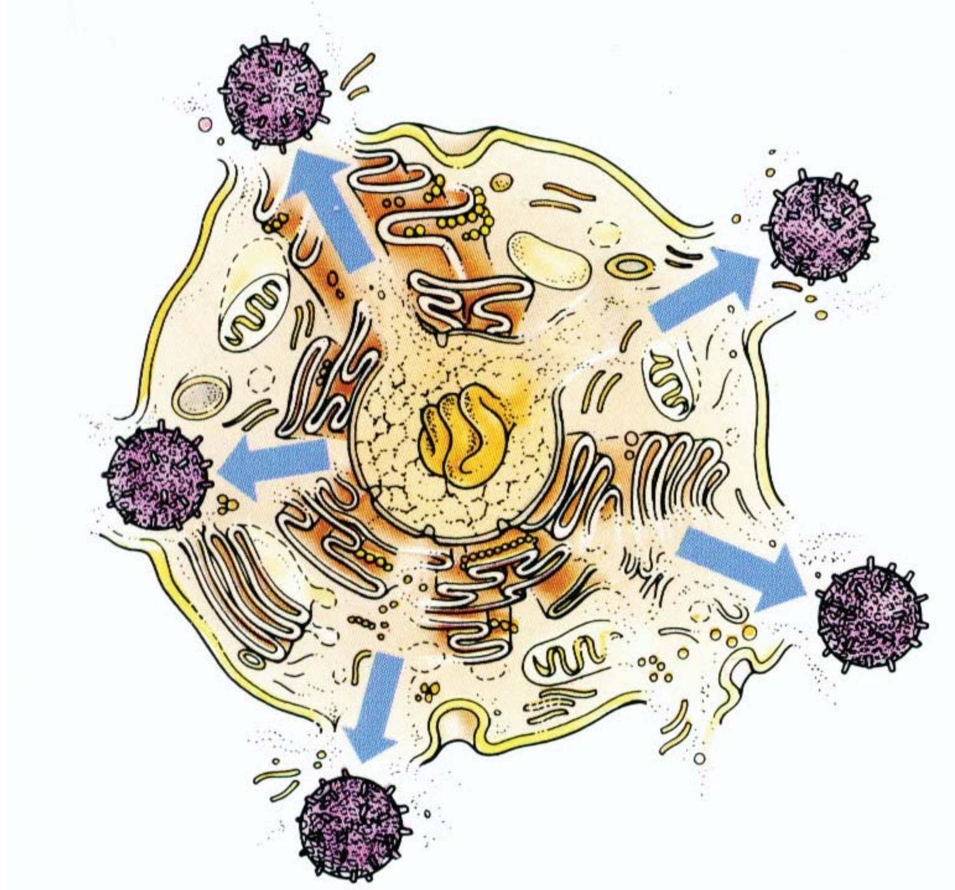


Рисунок 16 – Вирусные частицы покидают клетку после атаки

Другая группа иммунодефицитов связана с дефектами пролиферации (размножения) лейкоцитов – лейкопролиферативные заболевания. На основе анализа лейкограммы различают миелолейкоз, моноцитарный лейкоз и лимфолейкоз. При первом заболевании в крови преобладают клетки нейтрофильного ряда, при втором – моноциты, при третьем – лимфоциты. Было установлено, что основное число лимфолейкозов связано с транформацией В-лимфоцитов, реже – Т-лимфоцитов и очень редко – нулевых клеток.

7.1 ВРОЖДЕННАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под болезнями, вызванными первичной, или врожденной, иммунологической недостаточностью, принято понимать генетически обусловленный дефект развития того или иного звена иммунной системы.

Большинство из них являются наследственными. Причем, ряд заболеваний сцеплен с полом (например, агаммаглобулинемия Брутона, синдром Вискотта-Олдрича, которым болеют только мальчики).

Часть заболеваний наследуется по аутосомно-рецессивному типу (например, синдром Незелофа, аутосомно-рецессивная форма тяжелой комбинированной иммунной недостаточности).

Приведем краткие сведения о некоторых формах иммунной недостаточности. Достаточно полно описаны две формы иммунной недостаточности, развивающиеся на фоне аплазии или гипоплазии центрального органа иммунной системы – вилочковой железы: синдром Ди Джорджа и синдром Незелофа.

При синдроме Ди Джорджа аплазия тимуса сочетается с аплазией паращитовидных желез и характеризуется дефицитом Т-лимфоцитов. У этих больных нарушено развитие ряда органов, закладывающихся в 3-4 жаберных дугах: эпителиальный компонент вилочковой железы, часть дуги аорты, рукоятка грудины, мочка уха и др. У некоторых детей обнаружен порок сердца, а в периферических органах иммунной системы – дефицит лимфоцитов в тимусзависимых зонах. Отмечается угнетение клеточного иммунитета при сохранении гуморального. Больные с синдромом Ди Джорджа высокочувствительны к кожным инфекциям, инфекциям дыхательного и пищеварительного тракта.

При синдроме Незелофа отмечается избирательный дефицит Т-системы с глубоким дефицитом реакции клеточного иммунитета. Реакции гуморального иммунитета могут быть сохранены. После рождения дети страдают рецедивирующими инфекционными процессами, в основном вирусной и грибковой этиологии.

Агаммаглобулинемия Брутона представляет собой селективный дефицит В-системы иммунитета при сохранении клеточного иммунитета. Заболевание характеризуется в основном пиогенными инфекциями, которые развиваются с середины первого года жизни, когда перестают оказывать защитное действие полученные от матери иммуноглобулины. Для больных детей наиболее характерны конъюнктивиты, отиты, пневмонии и абсцессы. У них практически отсутствуют плазматические клетки и резко угнетены реакции гуморального иммунитета при сохраненном клеточном.

Синдром Луи-Бар относится к аутосомно-рецессивной форме иммунной недостаточности с атаксией-телеангиэктазией. Это заболевание характеризуется многочисленными расстройствами: неврологическими (телеангиоэктазии кожи и конъюнктивы), психическими (умственная отсталость), эндокринными (нарушение функции надпочечников, половых желез и др.), рецидивирующими с раннего детства синусопульмональными инфекциями. У этих больных отмечаются комбинированные дефекты иммунной системы как Т-, так и В-систем.

Синдром Вискотта-Олдрича – иммунодефицит, сцепленный с полом (болеют только мальчики), характеризуется экземой и тромбоцитопенией. При данной форме комбинированного иммунодефицита сохраняется нормальное число В-лимфоцитов, но резко угнетена продукция естественных антител в ответ на иммунизацию антигенами. В 10% случаев развиваются злокачественные новообразования.

Таким образом, обобщая вышеуказанные данные, можно утверждать, что иммунная система выполняет в организме жизненно необходимые функции. Её основное предназначение – сохранение качественного гомеостаза организма. Однако (в свете последних данных) этим её функция не ограничивается. Есть основание полагать, что иммунная система выполняет важные регуляторные функции, выступая в качестве третьей регуляторной системы, дополняя функции нервной и гуморальной систем регуляции.

Имеются многочисленные экспериментальные данные об участии иммунокомпетентных клеток в регуляции морфогенеза и в течении некоторых физиологических функций. Установлено, что Т-лимфоциты активно участвуют в регенерации тканей. Т-лимфоциты и макрофаги усиливают или тормозят процессы эритропоэза и лейкопоэза. Монокины и лимфокины, продуцируемые лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, оказывают влияние на деятельность центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, регулируют сократительную функцию поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры. Многогранные регуляторные воздействия на физиологические функции выполняют интерлейкины, которые оказывают влияние практически на все физиологические процессы, протекающие в организме.

Иммунная система активно участвует в регуляции процессов, обеспечивающих гомеостаз. Это воздействие реализуется за счет выработки антител, благодаря которым связываются активные ферменты, избыточные гормоны, факторы свертывания крови. Причем, иммунологическая регуляция проявляет себя, с одной стороны, как гуморальная, поскольку большинство физиологических и биохимических процессов протекает с участием гуморальных посредников, с другой стороны, как нервная, потому что иммуннологическая регуляция носит локальный прицельный характер.

Однако наиболее значимой (а может быть, наиболее изученной) является защитная функция иммунной системы против чужеродных агентов, способных нанести вред. Иммунный ответ начинается после взаимодействия антигенпредставляющих клеток с антигеном. Первым этапом этого взаимодействия является фагоцитоз, в результате которого продукты деградации антигена оказываются за пределами антигенпредставляющих клеток.

Специфичность иммунного ответа у человека обеспечивается на-

личием особых лейкоцитарных антигенов II класса типа DR, у мышей этот антиген получил название Ia-белка.

На всех кроветворных клетках присутствует Ia-белок, но его нет на зрелых Т-лимфоцитах. Посредством интерлейкинов обеспечивается экспрессия белка и на этих клетках. Ia-белок играет важную роль в узнавании «своё», «чужое». Иммунокомпетентные клетки могут распознавать антиген лишь при контакте со специфическими рецепторами. Тем не менее количество разных антигенов столь велико, что трудно предполагать наличие заготовленных на каждый антиген специфических рецепторов. Поэтому инородный агент («чужое») может быть идентифицирован лишь в комплексе с Ia-белком или антигенами DR, HLA «своё».

Продукты деградации антигена взаимодействуют с Ia-белком, в результате чего образуется комплекс, стимулирующий антиген-представляющую клетку. Параллельно макрофаг, принимающий участие в фагоцитозе антигена, начинает продуцировать ряд интерлейкинов. ИЛ-1 активирует Т-амплифайер, в результате чего у последнего появляется рецептор к комплексу Ia-белок-антиген. За счет этой реакции обеспечивается специфичность иммунного ответа.

В свою очередь активированный Т-амплифайер синтезирует ИЛ-2, который стимулирует различные клоны Т-хелперов и цитоксические лимфоциты, обеспечивающие реакции клеточного иммунитета. Активированные клоны Т-хелперов продуцируют ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, которые обеспечивают активацию эффекторного звена иммунного ответа и переход В-лимфоцитов в антигенпродуцирующие клетки. ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12 обеспечивают рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, повышая надежность иммунного ответа.

Клеточный иммунитет обеспечивается гуморальными факторами, цитотоксическими лимфоцитами (Т-киллерами), именно поэтому их иногда называют «перфоринами» и «цитолизинами». Известно, что отдельный Т-эффектор может лизировать несколько антигенов. В этом процессе можно выделить следующие стадии:

1) распознавание и контакт с клетками-мишенями;

2) летальный удар;

3) лизис клетки-мишени.

Последняя стадия осуществляется под влиянием перфоринов и цитолизинов, которые действуют на мембрану клетки-мишени и образуют в ней поры, через них поступает вода, разрывающая клетку.

К гуморальным факторам относят интерфероны и фактор некроза опухолей. Интерфероны активируют деятельность естественных киллеров и макрофагов, непосредственно влияя на ДНК- и РНК-содержащие вирусы, подавляя их рост и активность. Фактор некроза опухолей задерживает рост и разрушает злокачественные клетки.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивается антителами с участием всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD).

Установлено, что интенсивность иммунного ответа зависит от функционального состояния нервной и эндокринной систем. Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы (автономной), как и введение адреналина, усиливает фагоцитоз и интенсивность иммунного ответа. Повышение тонуса парасимпатической нервной системы вызывает противоположный эффект. Депрессия и сильное стрессовое возбуждение могут заметно снизить иммунитет вплоть до создания повышенной восприимчивости к развитию заболеваний и злокачественных новообразований.

Имеются сведения, что эпифиз и гипофиз посредством цитомединов (пептидные биорегуляторы) регулируют деятельность тимуса. Предполагают, что передняя доля гипофиза регулирует преимущественно клеточный, а задняя – гуморальный иммунитет.

Таким образом, иммунная система оказывает влияние на функциональные и регуляторные процессы, обеспечивая их оптимальную деятельность и поддерживая качественное постоянство внутренней среды. Многие интимные механизмы работы иммунной системы уже достаточно хорошо описаны, другие ещё ждут своей расшифровки.

8 СПОРТИВНЫЕ НАГРУЗКИ И ИММУНИТЕТ

На протяжении многих лет считалось, что занятия спортом способны только положительно влиять на здоровье человека. Работы последних десятилетий постепенно меняют эту точку зрения. Физические нагрузки в современном спорте за последние 20-30 лет возросли практически в 4-5 раз и являются предельными для организма здорового человека. Рост нагрузок у спортсменов, обусловленный увеличением объемов тренировок, количеством соревнований, все чаще стал сочетаться с нарушением функций центральной нервной системы и иммунитета. Именно со спортом связана описанная крайняя форма иммунодефицита, при которой оказалось невозможным тестирование отдельных классов иммуноглобулинов. К общепринятому мнению, что результативность спортсмена зависит от таких факторов, как уровень его функционального состояния, мотивации и эмоций, все более доказанным становится еще один фактор – состояние иммунитета.

Иммунология спорта – это иммунология здорового человека в условиях предельных спортивных нагрузок. Физические и психоэмоциональные перегрузки в комплексе с нерегламентируемым употреблением фармакологических средств резко увеличили удельный вес иммунозависимых заболеваний у спортсменов.

Занятие современным спортом все чаще стало сочетаться с возникновением иммунодефицитов – снижением функциональной активности основных компонентов системы иммунитета. Это ведет к нарушению защиты организма от микробов и проявляется в повышении инфекционной заболеваемости спортсменов. Помимо данных об иммунодефицитах описаны иммунные компоненты нарушений функционального состояния при высоких спортивных нагрузках, что, несомненно, расширит представление об этапности и многогранности нарушений иммунитета.

8.1 СТРЕСС-АТРИБУТ СПОРТИВНЫХ НАГРУЗОК

Известно, что при спортивных нагрузках возникает стресс-реакция, которая на первом этапе улучшает общее самочувствие спортсмена. При увеличении объема и интенсивности мышечных нагрузок напряжение усиливается, что сопровождается психологическими и гормональными компонентами.

Указанная зависимость позволяет согласиться с тем, что стресс, будучи особым типом функционального состояния у спортсмена, может иметь оптимальный, пограничный и патологический уровни.

Ведущая роль в развитии стресс-реакции отводится нейроэндокринным механизмам, ответственным за формирование стрессового состояния и обеспечивающим сопротивляемость и выживаемость, а в некоторых случаях приводящим к развитию глубоких патологических процессов и даже к летальному исходу (А.И. Робу, 1989).

Ведущими звеньями патогенеза в концепции стресса Г. Селье считает три положения:

1 Физиологическая реакция на стресс не зависит от природы стрессора, а также (в пределах разумного) и от вида животного, у которого она возникает. Синдром ответной реакции представляет универсальную модель защитных реакций, направленных на защиту человека (или животного) и на сохранение целостности организма.

2 Защитная реакция при продолжающемся или повторяющемся действии стрессора проходит три определенные стадии; все вместе эти стадии представляют общий адаптационный синдром.

3 Защитная реакция, если она будет сильной и продолжительной, может перейти в болезнь, так называемую болезнь адаптации. Болезнь будет той ценой, которую организм заплатил за борьбу с факторами, вызывающими стресс.

В формировании стрессовых состояний наибольшую роль играют следующие нейро-гуморальные подсистемы: адрено-медулярная, пituитарно-тиреоидная, пituитарно-адренокортикальная, пituитарно-гонадная, соматотропная. Эндокринные комплексы при стрессе вступают в сложные взаимоотношения как «по вертикали», так и «по горизонтали». Существует целый ряд возможных вариантов ответов гипофиз-адреналовой и тиреоидной эндокринных осей на стрессоры различной природы, интенсивности и длительности действия, зависящих от степени включения медиаторных систем опиоидных рецепторов. Развитие стрессовой реакции и ее исход во многом предопределяются оптимальным взаимодействием либеринов и статинов на гипоталамическом уровне, семейства тропинов на гипофизарном, гормонов желез-мишеней – на тканево-рецепторном. При этом существенно затрагивается механизм обратной связи в гормональной регуляции.

Ф.З. Меерсон (1981) рассматривает защитные механизмы адаптации к стрессовым ситуациям в виде комплекса нейрогормональных и клеточных регуляторных изменений. Первые включают ГАМК-ергическую тормозную систему мозга, систему простагландинов и арахидоновой кислоты, а также систему антиоксидантов (токоферолы, стероиды, серосодержащие аминокислоты, аскорбиновую кислоту и ряд других витаминов). Вторые – активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, ведущих, в первую очередь, к увеличению скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах клеток, ответственных за адаптацию. Не исключается участие в этих процессах и нейропептидов, в частности опиоидов, субстанции Р, дельта-пептида сна и др. (Е.А. Юматов, 1983).

Экспериментальные исследования позволили выявить три главных изменения, развивающихся в организме при адаптации к стрессу (Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова, 1988): 1) адаптивное увеличение потенциальной мощности стресс-реализующих систем; 2) снижение степени включения таких систем, т.е. уменьшение стресс-реакции по мере повторения стрессорных ситуаций; 3) снижение реактивности нервных центров и исполнительных органов к медиаторам и гормонам стресса – их своеобразная десенситизация.

9 НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА

9.1 ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунная система, как и любая другая система организма, подвержена расстройствам и может «болеть». Нарушения могут быть врожденными и приобретенными. В последнем случае это может быть следствием вирусных и бактериальных инфекций, авитаминозов, голодания, стресссов, психических и физических травм, переутомления, болезней с хроническим течением, старения, систематического употребления наркотиков и алкоголя. В любом случае речь идет об иммунодефицитных состояниях, иммунодефицитах (ИД), иммунной недостаточности.

Иммунодефициты – это снижение функциональной активности одного или нескольких компонентов иммунной системы, ведущее к нарушению иммунологической резистентности организма и проявляющееся повышенной заболеваемостью.

Они делятся на первичные и вторичные. К первичным иммунодефицитам (ПИД) относятся врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами, а именно: системы комплемента, фагоцитоза, гуморального и клеточного компонентов иммунитета. В настоящее время идентифицировано более 70 врожденных дефектов иммунной системы, и, вероятно, их число в связи с усовершенствованием методов молекулярной иммунодиагностики будет расти. ПИД являются относительно редкими заболеваниями, и их частота составляет в среднем 1/25000-1/100000 населения. Исключение составляет селективный иммунодефицит IgA, встречающийся с частотой 1/200-1/700. Изучение ПИД представляет исключительно большой интерес как для теоретической, так и для прикладной иммунологии, поскольку анализ молекулярных механизмов, лежащих в основе этих дефектов, дает возможность открывать принципиально новые механизмы функционирования иммунной системы и, следовательно, разрабатывать новые подходы в диагностике и терапии. Не меньший интерес для клинической иммунологии представляет проблема вторичных иммунодефицитов (ВИД), которые в количественном отношении, без сомнения, превалируют.

9.2 ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

В 1952 г. американский военный врач O. Bruton впервые сообщил о своеобразном патологическом синдроме у мальчика 8 лет, проявляющемся частыми, повторными, длительными и тяжелыми инфекционными заболеваниями, что сочеталось с полным отсутствием в сыворотке

крови γ-глобулиновой фракции белков. Это состояние было врожденным, и его назвали «агаммаглобулинемией Брутона». Позже (1955-1956) американский педиатр и иммунолог К. Good описал «природные модели» нарушений иммунной системы, также имевших врожденный характер.

В 50-60 гг. XX века было выявлено большое количество различных дефектов иммунной системы: синдромов агамма- и гипогаммаглобулинемии, гипоплазии тимуса, иммунной недостаточности с наличием карликовости, различных вариантов дисгаммаглобулинемии. Попытки классификации иммунодефицитных состояний делали многие исследователи, начиная с 50-х годов. Первую относительно полную классификацию иммунодефицитных состояний предложили P. Rosen и K. Ganoway в 1966 г., которую в 1968 г. дополнил O. Gobbs. У этих классификаций было много недостатков, они требовали постоянных дополнений и исправлений. В 1974 г. наши соотечественники Ю.М. Лопухин и Р.В. Петров предложили принципиально новую классификацию, в основу которой были положены не нозологические формы, а уровень генетических блоков, обусловливающих развитие дефектов Т- и В-лимфоцитов на разных этапах их дифференцировки.

В 1977 г. экспертами ВОЗ была создана классификация ИД, в основу которой были положены патогенетические принципы классификации Ю.М. Лопухина и Р.В. Петрова. В августе 1985 г. эта классификация с учетом предыдущей была доработана и принята специальным комитетом ВОЗ. Ниже представлена модифицированная в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ (1995) «Primary Immuno-deficiency Diseases».

9.3 КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Преимущественные нарушения гуморального иммунитета

- Первичная агаммаглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой (болезнь Брутона).
- Агаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста, сцепленная с Х-хромосомой.
-Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия. Дефицит иммуноглобулинов с гиперпродукцией IgM и IgD.
- Дефицит IgA.
- Селективный дефицит других иммуноглобулинов.
- Дефицит каппа-цепей.
- Иммунодефицит с тимомой.
- Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей.

Комбинированный иммунодефицит

- Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД).

- Преимущественный дефицит гуморального звена.
- Преимущественный дефицит клеточного звена.
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД).
- Снижение Т- и В-клеток (швейцарский тип).
- Снижение Т-клеток и норма В-клеток.
- Ретикулярный дисгенез (дефект стволовых клеток).
- ТКИД с дефицитом аденозиндезаминазы.
- ТКИД с дефицитом пуриннуклеозидфосфорилазы.
- Дефицит МНС класса I.
- Дефицит МНС класса II.

Иммунодефицит, ассоциированный с другими крупными дефектами

- Хроническая гранулематозная болезнь (синдром Вискоеea-Олдрича).
- Атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар).
- Нарушения Т-клеточного иммунитета (синдром Ди-Джорджи).
- Дефицит транскобаламина-2.
- ИД с парциальным альбинизмом.
- ИД, связанный с вирусом Эпштейна-Бар.

Дефицит комплемента

- C1 – инфекции, ксантоматоз, пиодермия.
- C3, C6, C7, C8 – рецидивирующие гнойные инфекции, сепсис.
- C2, C7 – аутоиммунные заболевания, болезни крови.
- C1q, Clr, C2, C4, C5, C6, C8α, C8β – волчаночный синдром.
- C7 – волчаночный синдром, васкулит.
- Отсутствие ингибитора C1-эстеразы, дефицит факторов H, I, D, пропердина – рецидивирующие гнойные инфекции.

Дефект функции фагоцитов

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)

- ХГБ, сцепленная с Х-хромосомой.
- Аутосомно-рецессивная ХГБ (синдром Джоба).

Синдром дефекта адгезии лимфоцитов

- Дефект мембраны фагоцита.
- Дефицит нейтрофильной глюкозо-β-фосфатдегидрогеназы.
- Синдром Чедиак-Хигаши.
- Дефицит миелопероксидазы.
- Дефицит вторичных гранул.
- Болезнь Швартцмана.

Особенностью этой классификации является то, что она учитывает генетические дефекты системы комплемента и фагоцитов. Важно, что указывается возможность существования вторичных дефектов иммунитета, которые клинически могут проявляться как первичные иммунодефицита. Поэтому первичность и вторичность иммунодефицита, который

проявляет себя в зрелом возрасте, определить клинически довольно трудно. Не всегда возможно точно доказать даже наличие генетической предрасположенности к определенной форме ИД.

Селективный дефицит IgA впервые описал Гереманс в 1960 г. Это один из основных синдромов среди гуморальных иммунодефицитов. Встречается он с частотой, по данным различных авторов, от 1/2000-1/4000 здоровых людей до 1/500-1/700 здоровых людей в популяции. Описаны случаи выявления дефицита IgA среди финских доноров с частотой 1/396. Заболевание характеризуется в основном отсутствием или низким содержанием IgA в сыворотке крови и секреторных жидкостях и нормальным или компенсаторно-повышенным содержанием IgG и IgM. Часто, но не всегда, снижается содержание не только сывороточного IgA, но и секреторного IgA(SIgA).

В основном случаи селективного дефицита IgA являются спорадическими, в литературе имеется описание единичных случаев. Наследование в этом случае чаще происходит по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам, описаны также многофакторный, полигенный и с неполной экспрессией типы наследования. Предполагается, что причиной IgA недостаточности является невозможность созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов, хотя не исключается, что клеточной основой IgA дефицита может быть задержка созревания В-лимфоцитов без какого-либо Т-клеточного дефекта, наличие IgA специфических супрессорных клеток, отсутствие Т-хелперной активности или сочетание всех этих факторов. Существенным моментом в образовании дефицита является снижение экспрессии CD40L на В-лимфоцитах, ограничивающее их кооперативные возможности с Т-хелперами и АПК в инициации синтеза IgA. Большинство авторов склоняется к мысли, что селективный дефицит IgA нельзя считать исключительно врожденной патологией. Во-первых, потому что этот дефицит является весьма частым и не всегда прослеживается семейный анамнез. Во-вторых, потому что сам патогенез этого дефицита предполагает возможность приобретенного характера заболевания (приобретенное образование антиIgA специфических клеток или снижение количества Т-хелперов в крови за счет влияния экзогенных факторов). Ряд авторов считает, что основной причиной селективного дефицита IgA являются повреждения системы HLA в локусах A1, B8, DR3, а также в локусах A24, 29, B40, 44, возможны также в A2, B18, но с меньшей частотой. Эти данные не исключают возможности патологии непосредственно В-клеток, в результате которой может нарушаться как количественная, так и качественная прдукция IgA. Учитывая то, что SIgA слизистых прдуцируется плазматическими клетками MALT-системы, образуя димер из мономера, нарушения продукции IgA должны быть связаны и с нарушениями в системе SIgA. При этом дефицит SC (секреторного компонента) IgA в изолированном виде описывается очень редко.

Клинические проявления синдрома чрезвычайно разнообразны. Наиболее часто в литературе описываются тяжелая инфекция дыхательных путей, кишечная инфекция, нарушение всасывания в кишечнике, спруподобный синдром, аутоиммунные заболевания, экзема, злокачественные опухоли, отиты, синуситы, бронхиты, бронхиальная астма, пневмонии, легочные гемосидерозы, циррозы печени. Дефицит IgA в слизистых оболочках пищеварительного канала выявляется при хроническом гастрите, рецидивирующем герпетическом стоматите, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Нарушение кишечного всасывания и наличие синдрома мальабсорбции также связывают с дефицитом IgA. В литературе описываются наблюдаемые неоднозначные изменения в иммунной системе, проявляющиеся в различной степени поражения В-лимфоцитов, в снижении Т-хелперной активности и, наоборот, активации Т-супрессорной. У 25% больных с селективным дефицитом IgA обнаруживаются антитела против этого иммуноглобулина.

При биопсии слизистой оболочки кишечника у больных с селективным дефицитом IgA на фоне нормальных морфологических данных обнаруживались значительные количества IgM-продуцирующих плазматических клеток при ограниченном числе плазматических клеток, секретирующих IgA. При этом были описаны сопутствующие заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатический гемосидероз легких.

В конечном счете большинство авторов склоняется к мысли, что в основе селективного дефицита IgA лежит нарушение процесса преобразования В-лимфоцита в IgA-продуцирующую клетку. Поскольку В-клетки обнаруживаются в периферической крови больных с дефицитом IgA, то можно предположить, что признаком нарушения зрелых В-клеток служит одновременное присутствие на них α- и β-цепей, что несовместимо с нормальной характеристикой зрелой В-клетки. Однако в некоторых случаях с помощью стимуляции лимфоидных клеток митогеном лаконоса in vitro удается вызвать нормальную продукцию IgA.

Селективный дефицит IgM по частоте занимает второе место после селективного дефицита IgA. Причиной часто является наследственная предрасположенность. Заболевание также связано с нарушением механизма иммунорегуляции и дефектами структуры IgM. Среди характерных клинических проявлений в первую очередь следует назвать низкую резистентность организма к бактериальным и вирусным инфекциям, особо следует выделить менингококковый сепсис. Вторичный дефицит IgM был описан при глютеновой энтеропатии. Некоторые авторы отводят преимущественную роль дефекту Т-хелперной функции лимфоцитов.

Селективный дефицит IgG встречается относительно редко, чаще сочетается с дефицитом IgA, IgM. Возможны варианты сочетания дефицита IgA и IgG с гиперпродукцией IgM. Причиной могут являться также

генные нарушения. Семейный анамнез подтверждает, что дефицит IgA является наследуемым признаком. Часто описывается дефицит различных субклассов IgG, но не тотальный дефицит всех классов IgG. Обнаруживают нарушения, локализующиеся в хромосоме 14. Наиболее часто (около 1/1000) встречается дефицит IgG2+ IgG_4, сочетающийся с дефицитом IgA. Клиническая картина у таких больных характеризуется хроническими инфекциями, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, синдромом мальабсорбции. При селективных дефицитах отмечают рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, пиогенную инфекцию, описаны случаи дефицита IgG_2 у больных в сочетании с атаксией-телеангиоэктазией, серповидно-клеточной анемией. Дефицит IgG также может быть результатом поражения плода вирусом краснухи. Селективный дефицит IgG часто сочетается с хронической инфекцией ЛОР-органов и легочной инфекцией, такой как хроническая пневмония, отит, синусит, а также с аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма. В некоторых случаях при незначительном снижении уровня IgG в сыворотке крови клиническая симптоматика может отсутствовать совсем или быть минимальной, что зависит от возраста пациента, состояния окружающей среды или индивидуальных особенностей больного.

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) – следующее по выраженности иммунодефицитное состояние, которое по частоте выявления занимает 3-е место после селективного дефицита IgA и IgM. Термин был предложен ВОЗ в 1978 г. Специальная сессия ВОЗ в августе 1985 г. предложила термин – «общий вариабельный иммунодефицит» (ОВИД), который подразделяется на ОВИД с преобладанием дефицита антител и ОВИД с преобладанием дефицита клеточного иммунитета. В литературе встречаются также термины: «общая вариабельная гипогаммаглобулинемия с поздним началом», «общий вариабельный иммунодефицит с поздним началом». Частота ОВИД составляет 4/1 000 000 для мужчин и 15/1 000 000 для женщин.

Выделяют следующие патогенетические основы ОВИД:

- количественный дефект В-клеток;
- нарушение плазматизации В-клеток;
- нарушение синтеза иммуноглобулинов В-клетками;
- нарушение регуляции синтеза иммуноглобулинов Т-лимфоцитами (снижение Т-хелперов и увеличение Т-супрессоров).

Большинство авторов согласно с выводом, что основой является В-клеточный дефект лимфоцитов, а остальное является сопутствующим или вторичным. Также в патогенезе ОВИД могут принимать участие нарушения в функционировании Ca^{++}зависимого насоса В-клеток, что ведет к недостаточности В-клеточной активности и пролиферации и проявляется снижением секреции иммуноглобулинов А, М, G.

Существуют предположения, что Т-клеточная дисфункция вследствие недостаточности ИЛ-2 ведет к неправильной В-клеточной активации и становится причиной нарушения синтеза В-клетками специфических антител. По имеющимся данным, у половины больных с ОВИД снижена продукция ИЛ-2. Есть данные, что непосредственно Т-хелперные клетки больных с ОВИД имеют первичное нарушение в продукции лимфокинов, в основном ИЛ-2, что и является основным звеном патогенеза ОВИД.

Эти факты не исключают возможности первоначального экзогенного (вирусного или другого) воздействия на Т-хелперы, вследствие которого происходят нарушения продукции лимфокинов в клетке и уже затем развивается клиника ОВИД.

Подтверждением приобретенности ОВИД является и то, что у больных с ОВИД, особенно с поздним началом болезни наряду с гипогаммаглобулинемией, отмечаются значительные нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, главным образом за счет увеличения содержания Т-супрессоров в крови. Есть сведения о том, что в развитии нестабильности генома и, следовательно, в появлении заболевания играют роль некоторые химиопрепараты, в том числе блеомицин, бисульфан, дауномицин, 5-фторурацил, мелволан, арабинозид цитозина, а также ионизируюшее излучение.

Несомненно, огромную роль в нестабильности генома играет инфекционный мутагенез. Это также подтверждает теорию о вторичности ОВИД. Вирусная инфекция вызывает хромосомные нарушения, поэтому уровень цитогенетических аберраций может быть обусловлен персистированием вируса, что ведет к поражению иммунной системы с последующим развитием ОВИД.

Клинически ОВИД характеризуется повторными бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей, пневмониями. При бронхоэктатической болезни всегда следует учитывать возможность наличия гипогаммаглобулинемии. Очень часто отмечается дисфункция желудочно-кишечного тракта, прежде всего рецидивирующая диарея с развитием спруподобного синдрома, вызванного Giardia lamblia-синдрома нарушенного всасывания. При ОВИД также отмечена повышенная частота аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований лимфоидной ткани тонкой кишки. При мальабсорбции могут развиваться мегалоцитарная анемия и остеопатия. Энтеропатия, обусловленная дефицитом белка, усиливает дефицит иммуноглобулинов. Развивается, как правило, у лиц в возрасте от 30 до 50 лет и имеет выраженный семейный характер.

При исследовании клеточного звена иммунитета большинство авторов обнаруживает его нарушение у 50% больных. Дефект Т-лимфоцитов связан с повышением активности Т-супрессоров, что доказывается

подавлением продукции их под влиянием митогенов при добавлении к культуре Т-клеток больного ОВИД. Большинство авторов отмечает также снижение количества Т-лимфоцитов в основном за счет Т-хелперной субпопуляции. При ОВИД с нарушением гуморального звена иммунитета обнаруживается снижение количества трех основных классов иммуноглобулинов сыворотки (А, М и G), которое сохраняется на протяжении всего заболевания.

Особое место в клинике ОВИД занимает узелковая лимфоидная гиперплазия слизистой (УЛГ), которую впервые описали при вскрытии B.G. Firkin и C.R. Blaskburn в 1958 г. Частота УЛГ при ОВИД составляет от 17 до 70%. Характерным признаком УЛГ является наличие узелков диаметром 1-3 мм, расположенных в собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки, реже в толстой кишке и желудке. УЛГ, как правило, встречается только у больных ОВИД с преобладанием дефицита антител. Клинические проявления УЛГ скудны. Заболевание протекает доброкачественно, однако у больных с УЛГ чаще возникают злокачественные новообразования. Появление УЛГ связывается с интенсивной антигенной стимуляцией В-лимфоцитов, продукция иммуноглобулинов которыми нарушена. Вследствие этого происходит количественное увеличение лимфоидных клеток, проявляющееся образованием УЛГ.

УЛГ в своем развитии проходит несколько фаз, заканчивающихся фазами прогрессивной и регрессивной трансформации герминативных центров и мантийных зон лимфоидных фолликулов. Фаза прогрессивной трансформации герминативных центров является фазой риска трансформации в лимфому, фаза регрессивной трансформации – прогностически неблагоприятный морфологический признак.

Доказательством того, что ОВИД имеет врожденный характер, является развитие данной патологии у гомозиготных близнецов, когда клинические проявления возникали и развивались практически синхронно у обоих.

Синдром Вискотта-Олдрича (хроническая гранулематозная болезнь) связан с мутацией гена WASP и характеризуется экземой, тромбоцитопенией, аутоиммунными процессами, инфекционными осложнениями и часто злокачественными опухолями. Тип наследования - сцепленный с полом, рецессивный. Болеют только мальчики, продолжительность жизни которых редко превышает 10 лет. К летальному исходу приводят инфекции, геморрагии или злокачественные лимфомы.

Иммунный дефект проявляется как в недостаточности антителообразования, так и в нарушении клеточного иммунитета. Наиболее характерно уменьшение концентрации IgM. Значительно реже снижается синтез IgG. Уровни IgA и IgD иногда повышены. Содержание IgA и IgG может быть нормальным, однако активный синтез иммуноглобулинов может маскировать их ускоренный распад. Концентрация IgE у боль-

шинства больных значительно превышает норму, как правило, более чем в 100 раз. Выработка антител при антигенной стимуляции может колебаться от незначительной до повышенной. Оценка кожных проб обычно затруднена из-за экзантемы.

Главная причина иммунодефицита – нарушение функции вилочковой железы. При этом ее морфологическая картина не отличается от нормы. В селезенке и лимфатических узлах количество лимфоцитов умеренно снижено. Отмечается усиленная гиперплазия ретикулярных клеток. Согласно современным представлениям, неспособность макрофагов перерабатывать определенный антиген может быть причиной нарушения иммунного ответа на этот антиген. Данный дефект проявляется в особой степени, когда в организм поступают полисахаридсодержащие антигены. Это относится и к веществам группы крови человека А и В, Vi-антигену Salmonella и другим. С помощью этого факта можно объяснить преимущественный дефект IgM. Существует следующая гипотеза: дефект при синдроме Вискотта-Олдрича проявляется в готовности к развитию иммунологической толерантности.

Лечебный эффект отмечается при использовании заместительной терапии, причем если период жизни гомологичных тромбоцитов принять за норму, то период жизни аутологичных тромбоцитов значительно сокращен. Более надежным способом лечения является трансплантация костного мозга, которая способствует и восстановлению нормального количества тромбоцитов.

Атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар). Это относительно редкое заболевание впервые описал Louis Bar в 1941 г. Оно характеризуется прогрессирующим нарушением координации движений (атаксия), дебильностью, телеангиоэктазиями (глаза, кожа), замедленным развитием и в 70-80% случаев инфекционными процессами, главным образом дыхательных путей. Нередко развиваются опухоли (42% – неходжкинские лимфомы, прежде всего с крупными клеточными ядрами).

До 1978 г. было описано около 400 случаев заболевания, при этом не все описания давали полную клиническую картину. Довольно часто болезнь проявляется в возрасте от 3 до 15 лет. Смерть ребенка наступает внезапно и без видимых причин, между тем летальный исход обычно вызывают инфекции и злокачественные новообразования, которые сопутствуют иммунодефициту. Больные редко достигают возраста 20-30 лет. У девочек часто регистрируют агенезию яичников, у мальчиков – гипоплазию яичек.

В то время как неврологические и сосудистые расстройства известны уже давно, описания иммунных нарушений появились значительно позднее. Обычно это комбинированный дефект. Т-клеточный иммунодефицит отмечен у 60-80% больных: снижен ответ культивируемых лимфоцитов как на неспецифический митоген ФГА, так и на специфический стимул (антигены). Определение концентрации иммуноглобулинов

показало в 75% случаев резкое снижение уровней IgA и IgE. У некоторых больных были выявлены значительное снижение синтеза и сокращение периода полураспада Ig A. В качестве одной из причин селективного дефицита IgA называют выработку анти-IgA антител. В отдельных случаях вилочковая железа полностью отсутствует, в других – напоминает эмбриональное состояние.

Дефицит IgA объясняется не отсутствием соответствующего структурного гена, а блоком клеточного созревания. Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что нарушение синтеза ДНК происходит в результате аномалии в 14-й и 7-й хромосомах (участки 14q и 7q). Эти локусы контролируют синтез α- и *β*-цепей Т-клеточного рецептора, а также тяжелых цепей α-иммуноглобулинов. У 25% больных наблюдают удвоение числа хромосом и полиплоидию. Можно допустить, что следствием нарушения процессов репарации ДНК и клеточного созревания (прежде всего в тимусе) является утрата цензорной функции и манифестация вышеуказанного иммунодефицита.

Врожденная аплазия вилочковой железы (синдром Ди-Джорджи). В основе данного синдрома лежит гипо- или аплазия стромальных элементов вилочковой железы. Речь идет о нарушении эмбрионального развития в области 3-й и 4-й жаберных дуг. Семейных форм этого заболевания не отмечается.

Характерными клиническими признаками являются пороки развития, такие как волчья пасть, аномалия дуги аорты или симптомы, развившиеся в результате аплазии паращитовидных желез (тетания). Особенно выраженные аномалии у детей заканчиваются летальным исходом, обычно до диагностики иммунологичеекой недостаточности. Синдром Ди-Джорджи проявляется в виде частых инфекционных осложнений. Содержание лимфоцитов в периферической крови или уменьшено, или соответствует норме. Практически у каждого снижена функциональная активность лимфоцитов (отсутствие ответа на стимуляцию антигеном или митогеном ФГА). Большей частью речь идет о незрелых Т-клетках. Инкубация лимфоидных клеток in vitro с препаратом, полученным из вилочковой железы, а также введение его in vivo могут способствовать восстановлению иммунологической компетенции клеток. Концентрации иммуноглобулинов различных классов находятся в нормальных пределах.

До сих пор не установлена локализация дефекта, приводящего к развитию этой картины заболевания. Предполагается, что процесс происходит в периферических органах иммунной системы и дефект не столь радикален. Это подтверждает хороший эффект трансплантации эмбриональной вилочковой железы, в результате чего уже через 6-48 часов отмечалось восстановление показателей иммунного ответа.

9.4 ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Вторичные иммунодефицита (ВИД), или приобретенные, – это нарушения иммунной системы, которые обычно развиваются в позднем постнатальном периоде. ВИД характеризуются изменением величин показателей иммунной системы в границах физиологических колебаний нормы реакции, очень часто с преобладанием активационных процессов. Они представляют собой не генотипическую, а фенотипическую изменчивость.

Одним из примеров может служить синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). ВИД может развиваться после рентгеновского облучения, длительного применения кортикостероидов, цитостатиков, после травм или массивных хирургических вмешательств. Ряд исследователей вторичными называет иммунодефициты, при которых повреждение иммунной системы является вторичным, то есть нарушения иммунитета развиваются вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания почек и печени, злокачественные новообразования и др.). Такие формы ВИД, как правило, являются транзиторными, и при устранении вызвавшей их причины в большинстве случаев происходит восстановление иммунитета. Некоторые формы ВИД характеризуются отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунологической реактивности. В таких случаях иммунодефициты проявляются в виде хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалитсльных процессов бронхолегочного аппарата, придаточных пазух, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей, вызванных оппортунистическими пли условно-патогенными микроорганизмами.

Оценка иммунного статуса при таких процессах может представлять некоторые трудности, прежде всего связанные с определением причинно-следственных отношений. Нередко те изменения, которые регистрируются при анализе параметров иммунной системы, являются следствием, а не причиной патологического процесса. Так, например, у лиц, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями, уровень антител к основным бактериальным возбудителям этих инфекций резко повышен. Аналогичная ситуация наблюдается у больных СПИДом, имеющих инфекционные осложнения со стороны респираторного тракта. Естественно, что повышение титров антител к возбудителям респираторных инфекций как у часто и длительно болеющих, так и у больных СПИДом является следствием активации иммунной системы в результате инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте. В то же время у больных хроническими заболеваниями бронхолегочного аппарата часто наблюдается понижение общего уровня Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Анализ этих измене-

ний, без сомнения, представляет определенный интерес, но и в данном случае трудно сказать, являются ли они следствием или причиной патологического процесса.

Другой трудностью при оценке иммунного статуса у больных с хроническими инфекционно-воспалительными процессами является выбор адекватного методического подхода и адекватного материала для исследования. Хотя достижения теоретической и клинической иммунологии необычайно велики, необходимо признать, что мы еще мало знаем о функционировании иммунной системы в целом и о конкретной взаимосвязи между развитием тех или иных заболеваний и нарушением звеньев иммунитета. В связи с этим нередко при использовании стандартных методов оценки фагоцитоза, Т- и В-систем у больных с хроническими инфекционно-воспалительными процессами врач не получает убедительной информации о нарушении иммунитета. Так, например, при определении иммунного статуса по указанным выше параметрам у больных с хроническими заболеваниями придаточных околоносовых пазух существенных отклонений не выявляется. Аффинность антител у значительной части больных существенно снижена, а низкоаффинные антитела малоэффективны в элиминации возбудителя из организма. Это может быть одной из причин хронизации инфекционного процесса. Клинически имеются отчетливые признаки нарушения иммунной системы, но они не всегда убедительно подтверждаются с помощью иммунологических лабораторных методов исследования.

В связи с этим предлагается рассматривать хронические, рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся традиционному лечению инфекционно-воспалительные процессы самых различных локализаций, выявляемые у взрослых больных, как проявление вторичного иммунодефицитного состояния вне зависимости от того, обнаружены или нет изменения в иммунной системе с помощью использованных в данной лаборатории тестов. И если нарушения в иммунной системе не выявлены, то это может быть обусловлено неадекватным методическим подходом или невозможностью идентифицировать имеющийся дефект. Примером последнего служит дефект адгезии лейкоцитов, обнаружение которого стало возможным только благодаря открытию молекул адгезии и получению к ним моноклональных антител.

Можно предположить, что в основе многих, а может быть практически всех, клинических форм ВИД, проявляющихся у взрослых в виде повышенной инфекционной заболеваемости, лежит первичная иммунологическая недостаточность какого-то компонента иммунной системы, скомпенсированная до определенного времени за счет нормальной или высокой функциональной активности других ее компонентов. Подтверждением такой возможности может служить общий вариабельный иммунодефицит, чаще всего проявляющийся хроническими рецидиви-

рующими инфекциями бронхолегочного аппарата, придаточных пазух носа вследствие пониженного уровня всех классов иммуноглобулинов. У этого заболевания имеются два пика: первый развивается между 6 и 10 годами, второй – в интервале 26-30 лет, причем до развития заболевания эти больные являются практически здоровыми людьми.

Вторичный иммунодефицит – это клинико-иммунологический синдром характеризующийся приобретенной неспособностью организма обеспечить иммунологическую адаптацию и защиту.

9.5 ИММУННЫЕ КОМПОНЕНТЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ВЫСОКИХ СПОРТИВНЫХ НАГРУЗКАХ

На современном этапе развития физиологических наук принято рассматривать иммунную систему в качестве всеобъемлющего рецепторного органа, который распознает и сортирует внешние и внутренние антигенные сигналы разной природы, передает значительную по объему информацию как по нервным волокнам, так и через кровоток в стратегически рационально расположенные органы иммунитета, используя многочисленные комбинации клеточных и гуморальных факторов с участием гормонов. ЦНС, в свою очередь, получив и обработав сигнал, оказывает влияние по типу обратной связи на регуляцию иммунологической реактивности и гормонального фона.

Иммунологическая реактивность – это способность иммунной системы сохранять функцию иммунологического надзора при изменении внешних или внутренних условий. Нарушение этой функции в зависимости от выраженности количественных и качественных характеристик иммунологических параметров следует рассматривать как иммунодефицит. Большое количество причин, приводящих к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, затрудняет их классификацию.

В настоящее время в клинической медицине существует целый ряд классификаций вторичных иммунодефицитных состояний по тяжести и течению, по принципу их причинности и т.д. К сожалению, использовать эти классификации при спортивных стрессорных иммунодефицитах в полном объеме не представляется возможным из-за целого ряда установленных нами существенных отличий от вторичных иммунодефицитных состояний, которые встречаются в клинике внутренних болезней. К этим отличиям относятся множественность регистрируемых изменений во всех звеньях иммунной системы (клеточном, гуморальном и секреторном), глубокие метаболические сдвиги, сопровождающиеся выраженным дисбалансом нейроэндокринной системы, особенно на фоне недостаточности белков, жиров и углеводов, микроэлементов и витаминов. Не так давно нами доказана и энзимная недостаточность у высококвалифицированных спортсменов.

Вместе с тем сегодня назрела настоятельная необходимость в классификации иммунодефицитных состояний у спортсменов, которая обусловлена следующими причинами:

- срыв иммунологической адаптации и сопряженные с этим заболевания закономерно диагностируются примерно у 40% высококвалифицированных спортсменов на высоте спортивной формы. Возникающая заболеваемость не зависит от национальной и расовой принадлежности спортсмена, мест и времени проведения соревнований, условий тренировок и может, с нашей точки зрения, рассматриваться как «болезнь адаптации», т.к. в ее основе лежит единый общебиологический механизм;

- классификация спортивных иммунодефицитов позволила бы выявить конкретные мишени, на которые преимущественно необходимо воздействовать с целью профилактики и коррекции срыва адаптации;

- для классификации возникающих вторичных стрессорных иммунодефицитов при спортивной деятельности накопилось достаточно научных данных.

Такая классификация позволила бы непротиворечиво объяснить все более нарастающие разногласия в мнениях авторов о том, какое звено иммунной системы является наиболее уязвимым и первым испытывает «проблемы» при снижении иммунокомпетентности организма.

С такого рода разногласиями ученые-исследователи сталкивались более 25 лет назад, когда анализировали имеющиеся в литературе данные о влиянии спортивных нагрузок на иммунитет. Тогда одни авторы считали, что при спортивной тренировке показатели иммунитета повышаются, другие отмечали их снижение, третьи вообще не наблюдали динамики и т.п. Анализ этих публикаций показал, что при оценке состояния иммунной системы в процессе тренировок и соревнований был допущен ряд методологических и методических ошибок, которые делали приведенные в литературе данные практически несопоставимыми.

Методологическая ошибка заключалась в том, что состояние иммунной системы изучалось изолированно, как будто бы она является автономной. В организме существует единая регуляторная сеть, основными составляющими которой являются функционирующие во взаимодействии нервная, эндокринная и иммунная системы, и поэтому решение проблем иммунных реакций нужно искать в треугольнике, образованном этими системами.

Методические ошибки были в том, что состояние иммунитета оценивалось отдельными, зачастую несопоставимыми параметрами, без учета объема и интенсивности нагрузки, возраста, стажа и квалификации спортсмена, периода годового тренировочного цикла и соревновательной деятельности. Устранение этих противоречий впервые позволило установить основные закономерности функционирования

иммунной системы у высококвалифицированных спортсменов, определить причинно-следственные связи и основные механизмы возникающих спортивных иммунодефицитов, названных стрессорными, наметить этиопатогенетические принципы их профилактики и коррекции.

В настоящее время имеет значение выявление общей тенденции к адаптации иммунной системы человека к физическим нагрузкам. Определенная динамика изменений иммунологического статуса спортсменов в зависимости от физических нагрузок явилась основанием для выделения по крайней мере четырех фаз.

Фаза мобилизации характеризуется повышением некоторых иммунологических показателей, свидетельствующих, в частности, об общей мобилизации физиологических резервов. Количество острых респираторных заболеваний уменьшается до минимума, значительно улучшаются общее самочувствие и работоспособность.

Фаза компенсации отмечается в период увеличения интенсивности нагрузок. Основные эффекты заключаются в компенсаторном повышении одних иммунологических показателей при снижении других. Имеется тенденция к падению большинства иммунологических реакций. Физиологическая защита еще остается практически на том же уровне из-за выраженной мобилизации резервов иммунологических механизмов, и поэтому заболеваемость достоверно не отличается от таковой в предыдущей фазе.

Фаза декомпенсации наблюдается в период высоких нагрузок – 80-90% от максимума при большом объеме работы. Ее основное отличие – в резком снижении всех иммунологических показателей. Особенно резко изменяются показатели местного иммунитета. Физические резервы иммунной системы находятся на грани истощения. Заболеваемость в этой фазе достигает своего пика. Организм находится в состоянии иммунологического риска, т.к. возникает вторичный иммунодефицит

Фаза восстановления наблюдается в послесоревновательном периоде, в момент значительного снижения физических нагрузок, а также в начальные периоды последующих тренировочных циклов. Показатели иммунологического статуса постепенно возвращаются (или почти возвращаются) к исходным уровням.

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что причиной срыва адаптации у спортсменов являются физический и психоэмоциональный стрессы, находящие свое непосредственное отражение в иммунных реакциях организма. Стресс является основным биологическим механизмом повышения работоспособности спортсмена, но в случае, если он превышает уровни резервных возможностей (по Г. Селье – адаптационной энергии) для адекватного ответа, происходит острый срыв адаптации или стресс приобретает хронический характер. В том и в другом случае адаптационные процессы нарушаются. Наиболее раннее отра-

жение подобной дисфункции – нарушение иммунитета. Согласно теории Селье, комплекс реакций организма на стресс составляет общий адаптационный синдром. Ученый выделил в нем 3 стадии: тревоги (активизации), резистентности и истощения.

За почти 60-летнюю историю интенсивного изучения синдрома Селье специалисты разного профиля в описательную часть трех стадий его развития не внесли существенных поправок, но это не значит, что теория Селье не встречала резких возражений со стороны оппонентов. Специалисты многих медицинских и биологических дисциплин вносили свое видение в проблему, дополняли ее новыми фактами, формулировали новые определения, создавали оригинальные классификации с учетом индивидуальных, видовых, популяционных, эволюционных и целого ряда других факторов.

Г. Селье, создавая свою концепцию, не избежал ряда методологических ошибок. В частности, в настоящее время понятно, что в системную реакцию стресса через вегетативную нервную систему и гипоталамо-гипофизарный аппарат вовлекаются многочисленные функциональные системы гомеостатического и тканевого уровня, а не только ось гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников, как считал автор.

На новом витке проблемы методологической ошибкой было бы полностью отождествлять три стадии стресса по Селье с выявленными нами фазами реагирования иммунной системы на спортивную деятельность.

Основные различия касаются оценки стадии компенсации, которая принципиально отличается от стадии «резистентности» по Селье. Согласно мнению автора адаптационного синдрома, в этот период могут развиваться экономичные и устойчивые адаптационные механизмы, стрессоры становятся вполне адекватными приспособительным возможностям человека. В свое время оппоненты указывали, что это механическое толкование резистентности организма как суммы реактивности его отдельных клеток или их групп.

Фаза «компенсации» – это нарастающая разнонаправленность целого ряда иммунологических показателей, пусть вначале и без срыва адаптационных механизмов, что совсем не тождественно ситуации «stedi-steit». В этой фазе функцию нарушенного звена иммунитета берут на себя другие звенья, но это всегда сопряжено со значительным напряжением, а в дальнейшем, как показывает наш опыт, и возможным истощением резервов системы в целом.

Один из виднейших отечественных иммунологов Р.В. Петров в книге «Я или не Я» сравнил работу иммунной системы с подвижными модерными скульптурами, получившими название «мобили». Скульптура представляет собой систему коромысел, закрепленных на потолке без соблюдения центра тяжести, она уравновешена причудливыми грузами. Любое прикосновение к скульптуре приводит в движение всю систему.

Иммунологи восприняли это сравнение и используют эту аллегорию в научной литературе. Поэтому фаза «компенсации» – это нарастающая нестабильность и сбои в функционировании иммунной системы, которая в отличие от фазы Селье, хотя и отражает степень устойчивости адаптационных механизмов, может нарушать мультипараметрические взаимосвязи как внутри системы, так и в процессе ее внешних взаимодействий.

Концептуальные представления, а также практический опыт многолетнего анализа свыше 2500 случаев иммунодефицитных состояний у спортсменов позволяют впервые предложить классификацию спортивных стрессорных иммунодефицитов, основанную на механизмах и времени их возникновения.

Исходя из этого классификатора можно говорить по крайней мере о трех типах иммунодефицитных состояний, сопутствующих спортивной деятельности.

Первый из них связан преимущественно с сорбционным механизмом возникновения и подробно исследован нами при изучении «феномена полного исчезновения иммуноглобулинов и нормальных антител». Изучение заболеваемости среди участников Олимпийских игр свидетельствует, что отклонения в состоянии здоровья были обнаружены более чем у 1/3 атлетов. Это помешало им принять участие в соревнованиях и принять старт из-за болезненного состояния. В 1979 г. в СССР в течение предстартового периода и во время Олимпийских игр в 1980 г. изучали причины заболеваемости у спортсменов на пике их спортивной активности, в результате чего был открыт феномен исчезновения иммуноглобулинов (Б.Б. Першин и соавт., 1981, 1994). Анализ результатов обследования 350 спортсменов экстракласса продемонстрировал, что среди людей с выявленной иммуносупрессией у определенной части атлетов была зарегистрирована особая форма вторичного иммунодефицита, при которой один из классов иммуноглобулинов не мог быть определен в сыворотке: IgA не был обнаружен у 5 (1,42%), IgG – у 3(0.86%) и IgM – у 4 (1,14%) спортсменов. Иммуноглобулины различных классов не определялись в диапазоне от 0,85 до 9,14% случаев. Этот вариант иммунодефицита имел место через некоторое время или сразу после окончания соревнований. Полное восстановление исходного уровня содержания происходило в сроки от 21 до 27 дней. В среднем длительность нормализации составляла: для IgA – 21 ±3,6, для IgG – 25,3±1 и для IgM – 27,1 ±2,3 дня.

Феномен исчезновения иммуноглобулинов в ответ на физическую нагрузку был воспроизведен в условиях эксперимента на животных. Экспериментальные данные оказались сходными с теми, которые были получены у людей.

Использование различных вариантов дезорбции позволило полу-

чить реальное количество иммуноглобулинов из различных клеток крови и у спортсменов, и у экспериментальных животных. Эти наблюдения дали возможность сделать предположение о том, что сорбционный механизм может играть заметную роль в развитии вторичных иммунодефицитов. Усиление сорбции различных классов иммуноглобулинов происходит в человеческом организме с возрастом, под влиянием стресса, хронических неспецифических легочных заболеваний и патологических аутоиммунных, иммунокомплексных и онкологических процессов.

При анализе сывороточных белков глобулиновой фракции обнаружено, что в результате напряженных упражнений колеблется концентрация иммуноглобулинов. Например, в момент старта у марафонцев концентрация сывороточного иммуноглобулина возрастает и в дальнейшем достоверно снижается.

Таким образом, концентрация сывороточных иммуноглобулинов под влиянием напряженных физических тренировок значительно снижается, что может быть обусловлено их сорбцией на форменных элементах крови и других клетках организма.

В начале 80-х годов XX века были опубликованы результаты, подтверждающие, что уровень иммуноглобулинов и нормальных антител в слюне у спортсменов во время соревнований значительно снижен. Б.Б. Першин с соавт. (1981) описали ситуацию снижения уровня иммуноглобулина у борцов – участников Олимпийских игр в СССР, а T.B. Tomasi с соавт. (1982) обнаружил то же у квалифицированных лыжников. В слюне, так же как и в сыворотке крови, феномен исчезновения иммуноглобулинов и естественных антител хорошо выявляется.

Иммунодефицит, который развивается после физических упражнений, приводит к увеличению заболеваемости, и диагностический мониторинг иммуноглобулинов в секретах позволяет получить ценную информацию спортсменам, тренерам и врачам. Заболеваемость у спортсменов по сравнению с людьми, мало занимающимися спортом или вообще не занимающимися физическими упражнениями, значительно выше. Иммуномониторинг атлетов показал, что снижение уровня IgA в слюне и частота ОРЗ зависят от величины и продолжительности физической нагрузки. Изучение иммуноглобулинов в слюне продемонстрировало связь (звено) между секрецией и сывороточными иммуноглобулинами. В слюне так же, как и в сыворотке крови, иммуносупрессия развивается до полной недостаточности иммуноглобулинов у определенной части спортсменов.

Описаны метаболические (клеточные) механизмы возникновения данного «феномена…» (Р.С. Суздальницкий, 2004). Чрезвычайные нагрузки приводят к накоплению в крови больших количеств промежуточных продуктов обмена – лактата и мочевины, вследствие чего происходят значительный сдвиг кислотно-щелочного равновесия в кислую

сторону и существенный подъем температуры. Это служит пусковым механизмом активации ряда ферментов, в том числе протеаз, способных разрушать на мелкие фрагменты структуру иммуноглобулиновых молекул, что приводит к снижению их уровней. Параллельно с изменением pH происходит усиленный выброс иммунотропных гормонов, которые могут связываться с альбумином и глобулинами. Этот процесс сопровождается дальнейшим снижением уровня иммуноглобулинов. Отмеченные выше изменения оказывают действие на проницаемость биологических мембран, в том числе в органах выделения: почках, легких, кишечнике. Результатом этого является увеличение экскреции белков плазмы и ее фрагментов с мочой и т.д. Полная элиминация иммуноглобулинов из сыворотки происходит в результате их сорбции (фиксации) с многочисленными рецепторами, в том числе с Fe на клетках крови и других клеточных образованиях организма, усиленная экскреция которых обусловлена указанными выше нарушениями гомеостатических параметров внутренней среды организма.

Если учесть, что в различных по своей природе сорбционных процессах могут принимать участие и многие клеточные элементы крови: эритроциты, тромбоциты, эозинофилы и другие, у которых также имеются Fe-рецепторы, то механизм связывания иммуноглобулинов и нормальных антител и последующая их элиминация из сыворотки крови находят свое полное объяснение.

Таким образом, сорбционный механизм связывания иммуноглобулинов с многочисленными дополнительными рецепторами на клеточных элементах крови, в том числе и с Fe-рецепторами, усиленная экспрессия которых обусловлена резкими изменениями содержания гормонов, кислотно-щелочного равновесия и активированных протеаз, а также установленным нами ранее возникновением большого количества универсальных розеткообразующих клеток, является, по-видимому, одним из главных механизмов быстрой элиминации иммуноглобулинов из циркуляции.

Вместе с тем этот феномен имеет, по-видимому, и пролонгированный эффект. Не вызывает сомнения, что связывание циркулирующих иммуноглобулинов с клеточной мембраной способно значительно менять функциональную активность иммунокомпетентных клеток, т.к. существенно снижает их активность.

Быстрая, иногда в течение 1-2 ч, элиминация циркулирующих иммуноглобулинов из биологических жидкостей (крови и биологических секретов) и длительное угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток способствуют формированию вторичного иммунодефицитного состояния, что проявляется в значительном увеличении заболеваемости у спортсменов на пике спортивной формы и в период ответственных соревнований.

Этот тип формирования иммунодефицитного состояния назван «быстрым».

Другой тип иммунодефицитов связан с длительно сохраняющейся фазой «компенсации». Основные эффекты в этой фазе заключаются в нарастающей разнонаправленности иммунологических показателей – снижением одних и компенсаторным повышением других.

Изучение клеточного компонента иммунной системы у спортсменов продемонстрировало значительное снижение количества иммуноцитов, особенно $CD4^{+}$ Т-клеток с хелперной функцией на фоне увеличения количества натуральных киллеров CD16+ и CD8+. Предполагают, что постнагрузочная лимфопения может быть связана с апоптической гибелью лимфоцитов. Изучение программированной клеточной гибели у спортсменов является приоритетным направлением, так как нарушение этого механизма может являться началом развития многих патологических процессов, прежде всего формирования иммунодефицитных состояний. В-лимфоциты обладают относительно высокой устойчивостью к физическим нагрузкам. Физическая нагрузка может давать повышение количества моноцитов периферической крови.

Определенные типы физической нагрузки у человека и экспериментальных животных являются причиной усиления функций макрофагов, таких как хемотаксис, адгезия, фагоцитоз и устойчивость к опухолевому росту.

В 1983 г. J.G. Cannon и M.J. Kluder опубликовали первые результаты исследований реакций цитокинов на физические упражнения. В этих исследованиях была выявлена тесная корреляция между креатинкиназой и ИЛ-1, а влияние нагрузки было устранено с помощью лечения антителами к ИЛ-1.

Исследователи цитокинов представили доказательства, что физические упражнения приводят к существенным изменениям в их количественном содержании, особенно ИЛ-6, локальный синтез которого связан с повреждением мышечной ткани. Динамика производства цитокинов в определенной степени характеризует ответ иммунной системы на возросшую физическую активность и направлена на потенциальное увеличение воспалительных процессов в костно-мышечной системе.

Исследование механизмов данного процесса показали, что наряду с вышеописанными вариантами изменений иммунного статуса происходит снижение содержания общего белка сыворотки крови, главным образом за счет альбуминов. Несколько повышается глобулиновая фракция, так же как JgA по сравнению с JgG и JgM. Происходит перестройка белкового обмена на катаболический путь. Имеется тенденция к падению всех иммунологических реакций, за исключением бактерицидной активности сыворотки крови и комплемента, которые, как и бактерицидные свойства слизистых оболочек, возрастают. Выраженные измене-

ния в Т и В системах иммунитета еще не диагностируются, однако, по данным В.М. Шубика и М.Я. Левина, даже при этом может отчетливо возрастать выработка аутоантител к собственным соединениям организма, обладающим антигенными свойствами. Это может расцениваться не только как признак высокой потенции иммунной системы, важный при различных заболеваниях, но и как вариант аутоагрессии, которая может вызывать в последующем серьезные повреждения собственных тканей и органов с переходом в патологический процесс.

Иммунодефицит – это всегда сбой или поломка в одном или нескольких звеньях иммунитета (клеточном, гуморальном, местном). Именно поэтому нарастающую разнонаправленность целого ряда иммунологических показателей, возникающих в фазе компенсации, пусть вначале и без срыва адаптационных механизмов, нельзя не рассматривать как сбой системы, то есть как скрытые (до определенного времени) иммунодефициты. В этой фазе функцию нарушенного звена иммунитета берут на себя другие звенья, но это всегда сопряжено со значительным напряжением, а в дальнейшем и возможным истощением резервов системы в целом.

Поэтому снижение трех или более иммунологических показателей в фазе компенсации, при которых описанные выше изменения проявляются достаточно четко, предложено оценивать как «скрытые» иммунодефициты. Эта фаза нередко бывает растянута во времени и зависит как от силы и продолжительности стрессорного воздействия, так и от адаптационных и резервных возможностей иммунной системы конкретного спортсмена, нередко генетически обусловленной.

Третий тип иммунодефицитных состояний можно назвать «медленным». Он связан с дальнейшим нарастанием негативных процессов, начавшихся в фазе компенсации, и заканчивается срывом в одном или нескольких звеньях иммунной системы. При исследовании клеточных факторов иммунитета начинает регистрироваться резкое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Нами впервые показано, что исчезает пул нулевых лимфоцитов и нейтрофилов с превращением всего их числа в розеткообразующие клетки (РОК). Изменение нормального функционирования лимфоцитов, заключающееся в извращении их метаболизма, структурных нарушениях в мембранах этих клеток и их органеллах, обнаружено и при других экстремальных воздействиях: гипоксии, гипокинезии, высокой температуре, космических полетах, что свидетельствует об однотипности изменений структур и функций на клеточном, субмолекулярном и молекулярном уровнях, независимо от природы действующего фактора (стрессора).

Биологическое значение феномена возникновения большого количества универсальных розеткообразующих клеток в период мышечно-эмоционального стресса может заключаться в двух механизмах: быстрой

элиминации циркулирующих иммуноглобулинов из биологических жидкостей (крови и биологических секретов) и длительном угнетении функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Оба механизма способствуют формированию вторичных иммунодефицитов.

Дополнительным фактором срыва иммунологической адаптации является феномен исчезновения пула нулевых клеток и превращения всего их количества в розеткообразующие клетки, что можно расценивать как исчерпание последних клеточных резервов иммунитета в процессе стресса.

При продолжающемся воздействии экстремального фактора возможен срыв в любом из наиболее уязвимых для конкретного организма звеньев иммунной системы (в клеточном – с нарушением Т- и В-систем и их взаимодействия, интерфероновом статусе и т.д.), что и регистрируют многие авторы, определяя по этому «срезу» первичные опознавательные знаки возникающего иммунодефицитного состояния.

Между тем считается, что это уже заключительная фаза дисбаланса регуляторных механизмов иммунитета с истощением адаптационных резервов, разрывом связей между отдельными ее параметрами и системами в целом.

«Быстрый» вариант иммунодефицита наиболее характерен для видов спорта, где превалирует скоростно-силовая работа на высоких пульсовых режимах, «медленный» – для видов спорта с преимущественным преобладанием выносливости при более умеренных значениях пульса. При этом оба типа стрессорного спортивного иммунодефицита характеризуются отсутствием первичного иммунного ответа. Закономерности возникновения определенного типа иммунодефицита у конкретного спортсмена в процессе спортивной деятельности нет. При различных условиях тренировки и соревнований, ряде внешних, а также внутренних физиологических причин у атлетов встречались все три вида иммунологической недостаточности.

Предложенная классификация стрессорных иммунодефицитных состояний при спортивной деятельности в определенной степени условна, поскольку речь идет о многокомпонентной системе, многоканальных афферентных приводах, о различном во времени взаимодействии регулирующих и исполнительных элементов, сложном гомеостатическом защитном механизме, которым являются функционирующие во взаимодействии иммунная, нервная и эндокринная системы.

Явное превалирование снижения уровня иммуноглобулинов и нормальных антител (90% и более) над клеточными факторами может свидетельствовать о преимущественно сорбционном механизме «быстрого» развития иммунодефицита, а возможное нарушение клеточных факторов в этот период чаще носит, по нашему опыту, транзиторный характер.

Нарушение Т- и В-систем, многих параметров местного иммуну-

нитета развивается обычно в фазе «медленных» иммунодефицитов. Снижение трех и более параметров при некотором повышении других в фазе компенсации свидетельствует об опасности «скрытых» иммунодефицитов.

Это дает возможность обосновать и разработать этиопатогенетические принципы коррекции преимущественно того или иного типа возникающего дисбаланса иммунитета, что может снять противоречия в существующих ныне подходах к этому вопросу.

Спортивные стрессорные иммунодефициты специфичны, поскольку помимо множественных нарушений иммунного статуса отмечаются еще и изменение нейроэндокринной регуляции и нехватка необходимых пищевых пластических веществ, включая минеральные вещества, витамины, микроэлементы и прочее. Хороший профилактический эффект, в частности, в фазе «компенсации» получен от комплекса иммуномодулирующих препаратов: адаптогенов, поливитаминов, микроэлементов, препаратов легкоусвояемых белков, иммуноактивных метаболитов. Этот вид иммунной профилактики и иммунореабилитации назван экстраиммунным типом модуляции, т.к. в нем использованы препараты, действие которых непосредственно не направлено на различные звенья самой системы иммунитета.

В случае быстроразвивающихся иммунодефицитов с превалированием сорбционного механизма препаратом выбора могут быть полиэнзимные смеси. В специально проведенных экспериментах установлено, что в отличие от многих других полиэнзимные препараты могут значительно снижать сорбцию иммуноглобулинов на форменные элементы крови за счет ослабления связей в рецепторном звене, а в случае сорбирования в определенной мере способствовать их десорбции.

При нарушениях, выявленных в клеточном и других звеньях иммунитета, наряду с экстраиммунным комплексом возможно использование препаратов прямого, т.е. интраиммунного, действия, направленных прямо на иммунокомпетентные клетки и кооперативные процессы (тактивин, миелонид, интерлейкины, нейропептиды, препараты интерферона и др.).

Однако наибольший эффект для профилактики срыва иммунологической недостаточности был получен при использовании разработанного и запатентованного препарата аутокрови.

Фармакологи разделяют лекарственные вещества на ксенобиотики (ксенос – чужой) и лекарства, полученные из организма человека. Первый перечень очень велик и нарастает с каждым годом. Второй весьма мал, потому что реализация многих идей получения лекарства по этому пути наталкивается на большие трудности. В данном случае идея такого препарата заключается в попытке максимально стимулировать внутренние ресурсы организма назначением «своеродных» (по Р.В. Петрову) веществ, составляющих элементы клеток и тканей.

Уильис в книге «Биохимическая индивидуальность» пишет, что количественные и качественные различия белков, жиров, ферментов, сахаров, всей биохимической цепочки их превращения и т.д. у каждого человека делают именно это направление фармакологии одним из наиболее перспективных направлений будущего.

Препараты аутосыворотки крови в отличие от донорской крови или донорского гамма-глобулина не ведут к сенсибилизации и поэтому могут применяться многократно, что имеет первостепенное значение именно при стрессорных иммунодефицитах, учитывая практически круглогодичный календарь ответственных соревнований у спортсменов. Кроме того, у этих препаратов должны были отсутствовать побочные эффекты, связанные с токсичностью фармсредств. Естественно, препарат обладает допинговой чистотой.

Выбирая в качестве иммуностимулятора аутосыворотку крови, исходят из теоретических данных и практических разработок, свидетельствующих о значительном стимуляционном эффекте на иммунную систему низкомолекулярных белков и пептидов. Низкомолекулярные фракции были получены путем специального последовательного воздействия на высокомолекулярные белки гравитационным и другими физико-химическими методами, являющимися ноу-хау.

Анализ литературных материалов показал, что при введении низкомолекулярные белки воздействуют в двух направлениях – экстраиммунно, вызывая реакцию мобилизации иммунной системы, т.к. вначале воспринимаются как чужеродные белки (по этой же причине активируется вегетативно-гормонально-гуморальный комплекс, и в первую очередь симпато-адреналовая система); и интраиммунно, заметно активируя рецепторный аппарат лимфоцитов.

Результаты применения разработанного препарата аутосыворотки выявили его очень высокую эффективность. К преимуществам использования данного препарата относится малый молекулярный вес самого препарата (за счет низкомолекулярных белков), что, по литературным данным, снижает вероятность проявления аллергических и других побочных эффектов. Его практическое применение позволило впервые в мировой практике полностью исключить заболеваемость в некоторых сборных командах страны на Олимпийских играх в Атланте и Сиднее.

10 ФАРМАКОЛОГИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

10.1 ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В условиях спортивных перегрузок приоритетное значение приобретает комплекс патогенетически обоснованных мероприятий, объединенных понятием ***«реабилитация».***

По определению ВОЗ, реабилитация – координированное применение медицинских, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий для подготовки (переподготовки) пострадавшего на оптимальное использование его трудоспособности. Ее конечной целью является социальная интеграция спортсмена, который является объектом реабилитации, обеспечивающая успешность его профессиональной деятельности. При этом врачи проводят только медицинскую часть реабилитационной программы, которая обозначается как медицинская реабилитация. Её основой с учетом современного представления здорового образа жизни, являющегося неотъемлемой частью успеха и процветания, является восстановление максимально возможной функциональной активности.

Данное понятие вошло в медицинскую терминологию в конце 1960-х годов, когда врачи обратили внимание на необходимость продолжения лечебных мероприятий после выписки больных из стационара.

Наиболее пристальное внимание на протяжении второй половины XX века уделялось медико-биологическим средствам восстановления. Они делятся на ***физиотерапевтические методы*** (массаж, электростимуляция и ультразвук); воздействие светом (солнечные ванны, инфракрасное и ультрафиолетовое облучение); лазерное воздействие; ***бальнеогидротерапевтические методы*** (баня, сауна, различные ванны, души, лечебные грязи, морские купания); ***аэротерапевтические методы*** (оксигенотерапия – насыщение тканей кислородом как естественными способами, так и искусственными: кислородные коктейли, гипербарическая оксигенация, озонотерапия); ***аэроионотерапия*** (использование отрицательно заряженных ионов воздуха); ароматерапия (использование запахов) (О.С. Кулиненков, 2001). Использование восстановительных средств должно носить системный характер. **Под системой восстановления в спорте следует понимать комплексное использование средств различного действия, направленных на ускорение восстановительных процессов** (В.Л. Карпман, 1980).

В спорте выделяют две основные формы воздействия на восновительные процессы – восстановление спортивной работоспособности в

процессе тренировок с большими нагрузками и соревнователыюй борьбы и восстановление спортсменов после перенесенных заболеваний, травм, физического перенапряжения. В последнем случае восстановление правильнее обозначать термином «реабилитация». Восстановление и реабилитация имеют как общие принципиальные черты, так и свойственные каждой из этих форм специфические особенности. Способы и средства восстановления спортсменов после тренировочных и соревновательных нагрузок обусловлены главным образом видом спорта, периодом и задачами тренировки, характером и продолжительностью соревнований, возрастом и уровнем подготовленности тренирующегося. Режим реабилитации целиком обусловлен состоянием здоровья спортсмена, характером и тяжестью заболевания, степенью потери тренированности.

Основные средства восстановления делятся на четыре большие группы, которые условно можно назвать: педагогические, психологические, естественные и медико-биологические (О.С. Кулиненков, 2001).

Педагогические средства восстановления – это в первую очередь грамотное планирование, рациональные организация и построение тренировочного процесса и режима спортсмена. В спорте высших достижений основой группы педагогических средств восстановления является индивидуализация процесса тренировки, а также рациональное соотношение средств общей и специальной подготовки, нагрузки и отдыха в микро-, макро- и многолетних циклах подготовки; введение специальных восстановительных циклов и профилактических разгрузок, варьирование нагрузок, условий тренировок, интервалов отдыха между занятиями и упражнениями; широкое использование переключений с одного вида упражнений на другой, с одного режима работы на другой, полноценная разминка, использование в ходе занятий упражнений для расслабления мышц, дыхательных упражнений, приемов самомассажа, оптимальная эмоциональность занятий и пр.; полноценная заключительная часть занятия – рациональный режим (особенно пред- и постсоревновательного периодов) и пр.

Под психологическими средствами понимаются те из них, действие которых направлено главным образом на восстановление нервного равновесия и устойчивости психики спортсмена в связи с высокими эмоциональными стресс-нагрузками на тренировках при выполнении объемных и интенсивных нагрузок и особенно на соревнованиях, которые сопровождаются высоким нервным и психологическим напряжением спортсменов. Эти средства классифицированы по разделам: психотерапия, психопрофилактика, психогигиена.

К психотерапии относятся коррекция режима сна – отдыха, мышечная релаксация, специальные дыхательные упражнения; к психопрофилактике – психорегулирующая тренировка (индивидуальная и

коллективная); к психогигиене – разнообразный досуг, комфортабельные условия быта, снижение отрицательных эмоций. К этой группе относится также все то, что связано с правильным педагогическим подходом тренера и врача к спортсмену как личности: щажение психики, обеспечение должного морального климата в спортивном коллективе, организация интересного отдыха, учет индивидуальных особенностей спортсмена и совместимости при комплектовании команд, расселении спортсменов на соревнованиях и т.п.

К **естественным методам восстановления** относятся рациональное питание, полноценный сон (пассивный отдых), кинотерапия – восстановление при перемене занятий (активный отдых), биоритмология – использование естественных суточных, недельных, месячных, сезонных и годовых ритмов.

Однако в настоящее время эту проблему нельзя решить только путем увеличения объема и интенсивности физических нагрузок (даже при условии постоянного совершенствования методики тренировки), так как экстенсивный рост объема и интенсивности тренировочных нагрузок может отрицательно сказаться на психическом и функциональном состоянии спортсмена, его иммунологической реактивности, привести к глубокой стадии утомления (перетренированности), к состоянию иммунодефицита и ухудшить спортивную результативность. Поэтому вопросы, связанные с проблемой восстановления как составной и неотъемлемой части тренировочного процесса, относятся к категории наиболее актуальных в спортивной науке и практике. Одним из основных современных направлений профилактики и восстановления нарушений здоровья и спортивной формы спортсменов является ***фармакологическая коррекция.***

К фармакологии восстановления работоспособности в спорте, учитывая специфику спортивной деятельности, предъявляется целый ряд требований, а именно: минимальная токсичность, возможность многократного применения, необходимое время наступления и удержания эффекта, отсутствие отрицательного эффекта в последействии.

Для восстановления умственной и физической работоспособности используют так называемые быстродействующие адаптогены, которые отличаются скоростью развития положительного эффекта (часы) и по этому параметру существенно превосходят классические адаптогены – биопрепараты растений и тканей животных *(корень женьшеня, золотой корень, элеутерококк, пантокрин).* Активирующее действие классических адаптогенов является кумулятивным и нарастает в течение дней и недель (причем первые признаки активирующего действия могут проявиться только спустя несколько часов от начала приема, это зависит от темпа всасывания в кишечнике). В случае приема настоек женьшеня и других препаратов этого ряда содержащийся в них спирт может

имитировать активирующее действие. В качестве быстродействующих адаптогенов (эффект наступает через 1-2 часа) могут быть использованы *сиднокарб, этимизол, пирацетам, мефексамид, деларгин.* Использование гормонального препарата *декса-метазона* дает в течение 1 часа выраженную активацию умственной и физической работоспособности за счет создания в организме гормонального фона, характерного для острого стресса, но после элиминации препарата наступает угнетение стрессактивированных функций. Перспективным направлением использования адаптогенов для быстрого эффекта является их сублингвальное и интраназальное введение.

Эффективными фармакологическими средствами, используемыми для восстановления умственной и физической работоспособности в экстремальных условиях, являются (В.Н. Цыган, 2000):

при эмоциональном стрессе:

- транквилизаторы *(мепробамат, феназепам, сибазон, нитразепам);*

- транквилизаторы дневного действия *(мебикар, гидазепан);*

- гипноседативные средства (феназипам, оксибутират натрия);

при остром утомлении:

- психостимуляторы (сиднокарб, элеутеррокок, китайский лимонник, бромантан, центедрин);

- тонизирующие средства (пантокрин, кофеин, сапарал);

при деятельности в экстремальных условиях:

- актопротекторы (стимуляторы и восстановители умственной и физической работоспособности) – производные тиобензимида зола (бетимил, этомерзол), этилимидазолдикарбоновой кислоты (этимозол, этиразол), триазиноиндола (тримин), изотиобарбитуровой кислоты (изотиобарбамин);

- низкомолекулярные пептиды, фрагменты и аналоги эндорфинов (даларгин);

- ноотропы (пирацетам, ацефен);

- антигипоксанты (митофен, фенибут, оксибутират натрия, Альга ювентус, Альга война);

- антиоксиданты (токоферол, дибунол, эмоксипин);

- адаптогены (женьшень, аралия, левзея, Альга прима);

- гормоны (дексаметозон);

- энергодающие субстраты (глутаминовая и аспаргиновая кислоты, глицерофосфат кальция, панангин);

- витамины (С,А,РР,Е, рутин, группы В);

- биологически активные добавки к пище (биолан, Альга марид, Альга менс, Альга ювентус).

Арсенал средств медикаментозного воздействия на иммунную систему, представленный сегодня, достаточно обширен, а показания к их применению и оценки достигаемых результатов, декларируемые

производителями, отличаются редким однообразием и оптимизмом. В действительности же ситуация не столь радужна, поэтому выбор адекватного лекарственного препарата для иммунотерапии на практике оказывается достаточно сложной задачей. Понятно также, что практически любой лекарственный препарат, оказывающий заметное воздействие на физиологические системы организма (витамины, микроэлементы, адаптогены и тонизирующие средства), неизбежно влияет на иммунореактивность. На иммунную систему оказывают существенное воздействие даже фармакодинамические лекарственные препараты с высокой избирательностью основных эффектов (холинергичеекие, адренергичеекие, дофаминергические и другие селективные лекарственные средства). По этой причине список средств традиционной лекарственной терапии, одновременно обладающих иммунокорригирующими свойствами, весьма обширен, а для некоторых препаратов выраженность таких свойств столь значима, что изначально полученные для других целей препараты оказались широко применяемыми средствами иммунотерапии (декарис, дибазол). В еще большей степени сказанное справедливо для химиотерапевтических лекарственных средств: препаратов, воздействующих на патогенные микроорганизмы, и препаратов, применяемых для химиотерапии злокачественных новообразований. Значимая имммуносупрессия оказалась естественным компонентом биологической активности этих лекарственных соединений.

Тем не менее известны лекарственные средства, для которых воздействие на системы иммунореактивности является основным. С определенной долей условности существующие средства иммуноориентированной терапии разделяют на препараты **этиотропиой** (экстраиммунной) и **патогенетической,** или собственно иммунотерапии. Действие препаратов экстраиммунной терапии направлено на улучшение общего состояния организма и его обмена веществ, на устранение причин, вызвавших дисфункцию иммунной системы. Эти лекарственные средства называют также средствами опосредованной иммунотерапии. Они позволяют повысить естественную (неспецифическую) резистентность к различного рода воздействиям внешней среды, включая инфекционные этиопатогены. При патогенетической, или собственно иммунотерапии, применяются препараты, эффекты которых непосредственно направлены на улучшение функционирования иммунной системы. Средства патогенетической терапии используются для стимуляции или супрессии иммунореактивности, для коррекции дисбаланса различных звеньев иммунитета, для компенсации уже имеющихся нарушений иммунореактивности и для профилактики развития синдромов иммунной недостаточности.

Иммуноориентированная терапия

1 *Этиотропная терапия (экстраиммунная терапия).*

1.1 Диета и анаболические препараты.

1.2 Витаминные препараты и микроэлементы, адапгогены и стресспротекторы.

1.3 Биокорригирующие препараты (средства коррекции дисбиозов).

1.4 Антимикробные и противопаразитарные химиотерапевтические средства (острая и хроническая инфекционная патология).

1.5 Гормонотерапия (эндокринопатии).

1.6 Антигистаминные и антисеротониновые средства (аллергические состояния и заболевания).

2 Патогенетическая терапия (собственно иммунотерапия).

2.1 Иммунозаместительная терапия.

2.2 Иммунокорригирующая терапия:

- иммуностимулирующая;
- иммуносупрсссивная;

нммуномодулирующая.

Описанное разделение средств иммуноориентированной терапии условно, и очевидно, что препараты, действие которых направлено на нормализацию общего состояния организма, будут одновременно влиять на компоненты систем иммунореактивности (например, на иммунокомпетентные клетки), а препараты, влияющие преимущественно на иммунную систему, прямо или косвенно будут воздействовать на органы, ткани или клетки других систем организма. Так как иммунные нарушения обычно развиваются одновременно с изменением процессов метаболизма различных клеток, то их развитие обычно сопровождается формированием ряда типовых патофизиологических состояний, которые могут нормализоваться под влиянием как специфических, так и неспецифических средств иммунокоррекции. По сути, используемые подходы и конкретные средства иммунотерапии могут иметь целью замещение действия компонентов иммунной системы (иммуноинжениринг), воздействие на иммунорегуляцию с помощью регуляторных молекул или их индукторов и фармакологическую коррекцию с помощью лекарственных препаратов.

10.2 ПОДХОДЫ И СРЕДСТВА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

1 *Замещение компонентов иммунной системы (иммуноинжиниринг):*

- трансплантация органов иммунной системы;
- трансплантация клеток иммунной системы;

- инфузия эффекторных молекул (обычно иммуноглобулины).

2 Экстракорпоральные методы воздействия на компоненты иммунной системы.

3 Воздействие на иммунорегуляцию с помощью регуляторных молекул или их индукторов:

- тимические регуляторные пептиды и их синтетические аналоги;
- миелопептиды и другие колониестимулирующие или ростовые факторы;
- интерфероны, интерлейкины, другие цитокины.

4 Фармакологическая коррекция:

- вакцины любого типа на основе этиопатогенных микроорганизмов;
- отдельные компоненты этиопатогенных микроорганизмов (обычно эндотоксины);
- синтетические лекарственные препараты.

Процедуры иммуноинжениринга применяют для лечения первичных комбинированных иммунодефицитов, когда другие подходы и методы неэффективны. Как правило, замещение компонентов иммунной системы осуществляется по жизненным показаниям. Новым направлением в развитии вариантов воздействия на иммунную систему при ее дисфункциях становятся методы экстракорпоральной иммунокоррекции, в основе которых лежит иммуносорбция – избирательное удаление из крови различных антигенов, антител, а также иммунных комплексов – компонентов иммунореактивности, чрезвычайно значимых в патогенезе различных иммунопатологических состояний. Так как замещение компонентов иммунной системы используется чаще всего в наиболее тяжелых вариантах иммунопатологии, то методы и подходы иммуноинжениринга не находят широкого применения в спортивной практике. Подробно эти способы освещаться не будут, и основное внимание будет сосредоточено на двух других вариантах, за исключением способов индукции специфической иммунореактивности с помощью вакцин или эндотоксинов микроорганизмов.

Средства собственно иммунокоррекции. Для собственно иммунотерапии применяются фармакологические средства, влияющие на восстановление гомеостаза путем целенаправленного воздействия на поврежденное звено иммунной системы. Существует большое количество разнообразных препаратов, обладающих такой способностью. По происхождению все эти вещества можно разделить на природные и синтетические. Природные вещества, в свою очередь, делят на экзогенные и эндогенные

Подавляющее большинство ***экзогенных*** веществ имеют микробное (в основном бактериальное или грибковое) происхождение. Известны также препараты растительного и животного происхождения

(экстракт коры мыльного дерева, полисахарид из проростков картофеля – вегетан, препараты из хитина ракообразных).

Вещества ***эндогенного*** происхождения обычно подразделяют на препараты иммуноглобулинов, пептидные препараты с иммунотропной активностью и цитокины. Пептидные препараты являются в основном экстрактами из органов иммунной системы (тимус, селезенка) или продуктами жизнедеятельности этих органов, а также костного мозга. Препараты из тимуса могут включать химические гормоны. Цитокины представляют собой совокупность регуляторных белков и пептидов иммунной системы. В основном цитокины продуцируются лимфоцитами и макрофагами. Для целей иммунотерапии чаще используют геиноинженерные (рекомбинантные) цитокины.

Из ***препаратов экзогенного происхождения*** наибольшее значение имеют различные бактериальные препараты. Следует отметить, что практически все вакцинные препараты проявляют свойства иммуностимуляторов, так как микробы, обитающие в организме человека и животных, являются основными естественными специфическими активаторами иммунной системы.

На ранних этапах развития методов активации иммунореактивности широко использовались компоненты микробных клеток, прежде всего анатоксины. На основе микробных препаратов были созданы некоторые иммуномодулирующие лекарства: пирогенал, продигиозан, сальмозин, рибомунил, бронхомунал.

Иммунотропное действие корректоров бактериальной природы соответствует естественной роли микроорганизмов в развитии процессов, обеспечивающих иммунореактивность. Прежде всего их потенциальные возможности воздействия на организм связаны с активацией факторов и механизмов врожденного иммунитета на внешних барьерах, а также в структурах, морфологически и функционально ассоциированных с естественными барьерами. Как известно, они включают первую линию защиты, активируя нейтрофилы, макрофаги, эндотелиальные клетки.

Иммуномодуляторы бактериальной природы будут инициировать и усиливать проявления воспалительной реакции, через выделение провоспалительных цитокинов активировать системный острофазный ответ и экспрессию молекул клеточной адгезии. Всем комплексным препаратам бактериальной природы свойственны особенности иммунотропного действия, обусловленные их многокомпонентностью. Другим существенным недостатком таких препаратов является нестандартность вызываемых эффектов.

Из импортных микробных препаратов необходимо отметить рибомунил, состоящий из рибосом Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophylus influenzae и пепти-

догликанов мембран Klebsiellae pneumoniae. Препарат вызывает активацию многих компонентов иммунореактивности (макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток), а через продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) активируют Т- и В-лимфоциты. Наиболее характерный иммунотропный эффект – стимуляция гуморального иммунитета прежде всего за счет поликлональной активации В-лимфоцитов.

Ликопид создан на основе бактериальных протеогликанов и является лекарственной формой глюкозаминилмурамилдипептида – основного повторяющегося фрагмента клеточной стенки практически всех известных бактерий. Спектр эффектов ликопида соответствует типичному действию большинства иммунокорректоров бактериального происхождения. Основная мишень его эффектов – гранулоциты и мононуклеары с функцией фагоцитирующих клеток. Не исключается вероятность прямых эффектов в отношении Т-лимфоцитов. Ликопид усиливает продукцию цитокинов, экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости и молекул адгезии на различных клетках. Его позитивные свойства проявляются при разных формах вторичной иммунной недостаточности, сопутствующей гнойно-воспалительной патологии, инфекционным хроническим заболеваниям бактериальной природы и острым вирусным инфекциям.

Популярными иммуномодуляторами постепенно становятся полисахаридные препараты из дрожжей и грибов, например лентинан. Данный препарат обладает выраженным иммунокорригирующим эффектом, повышает неспецифическую антибактериальную, антивирусную и антипаразитарную резистентность, активирует макрофаги. Другим позитивным эффектом лектинана является его способность усиливать проявления гуморального и клеточного иммунитета, в частности антителоопосредованную цитотоксичность и цитотоксичность специфических Т-киллеров.

Из препаратов растительного и животного происхождения в последние годы возрастает интерес специалистов к производным хитозана, получаемым из хитина ракообразных. Иммунокорригирующие свойства хитозана связаны с его способностью активировать макрофагальное звено иммунитета и через регуляторные эффекты макрофагов – всю систему иммунореактивности.

Наиболее распространенными ***препаратами эндогенного происхождения*** являются препараты тимуса, относящиеся к подгруппе регуляторных пептидов (РП). В основе механизма действия РП лежит их способность запускать каскад физиологических реакций, которые активируют выработку собственных эндогенных пептидов и гормонов. Активация выработки эндогенных гормонов тимуса способствует восстановлению структурно-функциональных свойств системы иммунитета и коррекции иммунных дисфункций.

Известно, что гормоноподобные вещества, секретируемые тимусом (гормоны тимуса – ГТ), влияют на Т-лимфоциты, уже прошедшие дифференцировку в тимусе: завершают созревание Т-клеток, усиливают способность Т-лимфоцитов вырабатывать ИЛ-2, ИНФ-γ,подавляют синтез ИЛ-4, тем самым дифференцируют CD4+ – субпопуляцию в направлении Th1, усиливают миграцию костномозговых предшественников в тимус. Для некоторых препаратов установлена способность повышать исходно сниженную активность регуляторных Т-клеток, функционально ориентированных на супрессию. В действии препаратов на основе пептидов тимуса отсутствует также строгая специфичность в отношении Т-клеток. В частности, продемонстрировано их влияние на макрофаги и В-лимфоциты. Крайне важным является регулирование ГТ гипоталамо-питуитарно-гонадной оси: секреции гормонов гипофиза, гипоталамуса, щитовидной железы, активности коры надпочечников и половых желез. Кроме того, ГТ обладают нейропептидной активностью. Вышеперечисленные свойства ГТ объясняют результативность их позитивного влияния на противоинфекционный, противоопухолевый иммунитет. ГТ оказывают также нормализующее влияние на аутоиммунные процессы. Они эффективны при хронических вирусных инфекциях, стрессорных воздействиях и других патологических состояниях.

Преимуществом тимических пептидов как средств иммунокоррекции является мягкость действия, а также практически полное отсутствие побочных эффектов и осложнений. Однако надежды на то, что данные препараты смогут полностью компенсировать проявления Т-клеточной иммунной недостаточности и обеспечить дифференцировку Т-клеток из костномозговых предшественников, оказались иллюзией. До сих пор в деталях неизвестен и точный механизм действия данных средств иммунокоррекции.

Комплексность эффектов гормонов тимуса оказывается и достоинством, и недостатком: обеспечивается более широкий спектр иммунотропного действия при невозможности стандартизации получаемых эффектов. Не имеет смысла применение тимических пептидов при глубоких дисфункциях иммунной системы, сопровождающих наиболее тяжелую патологию.

Многочисленными исследованиями подтверждена высокая клинико-иммунологическая эффективность биологических и синтетических препаратов тимуса: *Т-активина, тималина, тимоптина, тимогена, имунофана, тимомодулина, тимувокала, тимостимулина, тимопентина ТР-5.* В действии всех препаратов этого типа много общего. Четкие показания к использованию каждого конкретного препарата отсутствуют.

К препаратам *костномозгового происхождения* относятся стимулятор антителопродуцентов**,** *гемалин и миелопид.* В настоящее время в

клиническую практику внедрен только миелопид (В-активин). Препарат представляет собой комплекс пептидов, полученный из культуральной жидкости, в которой выращивали клетки костного мозга свиней. Миелопептид влияет на пролиферацию предшественников Т-лимфоцитов костного мозга и экспрессию дифференцировочных маркеров Thy-1, Thy-2 и Sc-1. Основной эффект препарата проявляется в его способности усиливать антителообразование при действии в продуктивную фазу иммунного ответа на зрелые антителообразующие клетки. Эффекты миелопептидов, входящих в состав препарата, проявляются в том числе через опиатные рецепторы лимфоцитов. Миелопептиды влияют на различные клетки иммунной системы, причем даже В-клеточные эффекты реализуются с участием Т-лимфоцитов. Выделение и характеристика индивидуальных пептидов позволили установить, что суммарные эффекты обеспечиваются всей совокупностью отдельных пептидов, а преобладающие в препарате пептиды являются фрагментами гемоглобина. Очевидно, эти наблюдения отражают ранее невыявленный факт участия гемоглобина в формировании микроокружения костного мозга при выработке антител во время вторичного иммунного ответа. Миелопид оказался достаточно эффективным при лечении острых и хронических вирусных, а также бактериальных инфекций, особенно на фоне иммунодефицита преимущественно гуморального типа.

К эндогенным иммуномодуляторам относятся также *цитокины* – интерфероны и интерлейкины. Из цитокинов раньше других начали применять интерфероны, и именно с ними связаны очевидные успехи цитокинотерапии. В настоящее время почти все препараты интерферонов являются рекомбинантными продуктами (Ю.В. Лобзин и соавт., 2000).

Достаточно широко используется комплексный препарат лейкинферон, который наряду с интерфероном содержит ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и другие цитокины. Из рекомбинантных интерферонов чаще других используют интерферон α. Препараты интерферонов активизируют преимущественно эффекторные функции микрофагов и лимфоцитов, повышают резистентность клеток к микробам и их токсинам, воздействуют на продукцию простагландинов, гистамиа и вызывают другие эффекты. Основными показаниями к использованию препаратов интерферонов остаются вирусные заболевания. По вызываемым эффектам к препаратам интерферонов близки индукторы интерферонов (неовир, полудан, ридоктин).

Широкое применение нашли препараты рекомбинантных колониестимулирующих факторов GM-CSF (лейкомакс, молграстим) и G-CSF (нейпоген, ленограстим), которые применяют для нормализации гемопоэза и активации миелоидно-моноцитарного звена иммунной системы.

Из препаратов интерлейкинов перспективными для целей иммунокоррекции являются некоторые рекомбинантные (полученные методами генной инженерии).

Ронколейкин – лекарственная форма интерлейкина-2 (ГИЛ-2) человека, препарат получен методами современной биотехнологии из клеток продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида Saccharomyces cerevisiae, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого ИЛ-2. Ронколейкин, являясь полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2, обладает тем же спектром биологической активности. ИЛ-2 – один из ключевых звеньев цитокиновой сети, обеспечивающей всю гамму межклеточных взаимодействий при реализации иммунореактивности. При напряжении биологических систем адаптации в ответ на воздействия возмущающих агентов любой природы (стресс, инфекция, травма) цитокиновая сеть резко активируется, что означает многократное увеличение функциональной нагрузки на ее компоненты, связанной с обеспечением адекватного гемопоэза и функций интегративных систем. В этих условиях неизбежен временный или постоянный дефицит продукции некоторых циокинов, в частности ИЛ-2 – фактора роста и дифференцнровки Т-лимфоцитов и NK-клеток. Данный цитокин помимо обеспечения клеточной составляющей иммунной реактивности участвует в регуляции процессов сопряжения факторов и механизмов естественной резистентности и адаптивного иммунитета. Он регулирует также экспрессию на мембранах клеток рецепторов ИЛ-2R, других рецепторов и молекул клеточной адгезии; продукцию самого ИЛ-2, ИНФ-γ и других цитокинов. ИЛ-2 самостоятельно (без активационного антигенного воздействия) вызывает активацию Т-лимфоцитов и NK-клеток, несущих высокоаффинный (Т-лимфоциты) и промежуточный по аффинности (NK-клетки) рецепторы одноименной специфичности. Однако большинство его эффектов связано с воздействием на предварительно активированные антителом клетки.

Основные клеточные мишени ИЛ-2 – активированные Т- и В-лимфоциты и NK-клетки. На другие типы клеток ИЛ-2 оказывает действие, опосредованное другими цитокинами. Главный эффект в отношении Т-лимфоцитов – индукция пролиферации. По некоторым данным, пролиферировать в ответ на прямое воздействие ИЛ-2 способны даже предшественники Т-лимфоцитов.

ИЛ-2 служит дифференцировочным фактором для Т-киллеров. Этот тип воздействия проявляется позже, чем ростовой эффект, и для его реализации необходимы дополнительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12). ИЛ-2 способствует проявлению функциональной активности Т-хелперными клетками, которые продуцируют IFN-γ. ИЛ-2 препятствует индукции толерантности. ИЛ-2 действует как один из ростовых факторов на предварительно активированные В-лимфоциты и усиливает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов всех изотопов. Наконец, ИЛ-2 непосредственно воздействует на моноциты, которые

экспрессируют на плазмолемме β, γ-димер рецептора ИЛ-2 и на антигенпрезентирующие клетки различных тканей. Это воздействие увеличивает интенсивность респираторного взрыва, сопровождающего активацию мононуклеарных фагоцитов, и улучшает процесс переработки и презентации антигенов. ИЛ-2 интенсифицирует также процесс образования эозинофилов и тромбоцитов, подавляя при этом эритроидный и миелоидный ростки кроветворения. В результате влияния ИЛ-2 на названные типы клеток обеспечиваются его основные регуляторные эффекты. Спектр биологических эффектов ИЛ-2 объясняет повышенное внимание специалистов к рекомбинантным препаратам этого цитокина как к потенциальным средствам иммунотерапии различных вариантов вторичной иммунной недостаточности.

Обсуждая возможность использования ГИЛ-2 в целях иммунотерапии, необходимо подчеркнуть, что применение данного цитокина не только восстанавливает количество иммунокомпетентных клеток (на уровне клеток-предшественников), но и увеличивает их функциональную активность: цитотоксичность специфических и естественных киллеров, а также активированных моноцитов; способность различных клеток к синтезу цитокинов, способность активированных плазматических клеток секретировать иммуноглобулины и, наконец, устойчивость клеток к программированной клеточной гибели – апоптозу.

Таким образом, использование для иммунокоррекции препаратов рекомбинантного ИЛ-2 позволяет влиять не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию всей системы иммунореактивности и ее взаимосвязей с другими интегративными регуляторными биосистемами. Позитивные иммунокорригирующие эффекты препарата наиболее значимы при декомпенсированных формах вторичной иммунной недостаточности, которые сопровождают наиболее тяжелую патологию. Подобные иммунодефициты обычно не поддаются коррекции традиционными иммуномодуляторами. В этих условиях ронколейкин оказывается средством иммунореабилитации.

Беталейкин **–** рекомбинантный ИЛ-1β – является продуктом гена человека, встроенного в геном E. Coli с использованием генно-инженерной технологии. ИЛ-1 играет большую роль в иммунных реакциях организма, принимая участие в стимуляции пролиферации и дифференцнровки лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Кроме того, он индуцирует продукцию колониестимулирующих факторов, которые играют роль факторов роста поздних предшественников гранулоцитов и макрофагов и отвечают за восстановление костномозгового кроветворения, а также являются костимулятором продукции ряда других интерлейкинов, ФНО, хемокинов.

Есть позитивный опыт применения интерферонов в спортивной медицине, но только в качестве средств лечения ОРЗ (Н.И. Львов, 2000).

В настоящее время для иммунокорригирующей терапии стали широко использовать ***химически синтезированные препараты****.* Они могут быть синтетическими аналогами естественных иммуностимуляторов микробного или тимического происхождения, а также химическими веществами, не имеющими естественных аналогов, но обладающими выраженными иммуномодулирующими свойствами и не имеющими выраженных побочных эффектов. Их можно разделить на три подгруппы: аналоги препаратов природного происхождения; известные лечебные препараты разного назначения, обладающие дополнительными иммунотропными свойствами; вещества, полученные в результате направленного химического синтеза.

К химически синтезированным препаратам, аналогам гормонов тимуса, относится *тимоген* – наиболее короткий пептид тимуса, состоящий всего из двух аминокислотных остатков глютамина и триптофана (glu-trp). Тимоген проявляет свою активность в концентрациях в 1000 раз меньших, чем тималин или Т-активин. Показания к его применению практически те же, что и для других препаратов тимического происхождения.

К известным лечебным препаратам, у которых в процессе их клинического применения дополнительно выявлены иммуностимулирующие свойства, относится *дибазол* – гипотензивный, сосудорасширяющий препарат, обладающий, как оказалось, иммуностимулирующим действием.

Одним из первых и наиболее известных синтетических иммуностимулирующих препаратов является *левамизол (декарис)* серосодержащее производное имидазола. Декарис был получен как противоглистный препарат. Оказалось, что одновременно этот препарат – активный иммунокорректор, воздействующий преимущественно на Т-лимфоциты. Декарис не воспроизводит дифференцировочные эффекты тимуса, его действие скорее похоже на эффекты тимусных пептидов. Декарис повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, усиливает экспрессию мембранных структур клеток, ответ клеток на митогены с запуском процессов клеточной пролиферации и последующей выработкой цитокинов. Декарис чаще используют для терапии вторичных иммунодефицитов на фоне хронических инфекционных процессов. Показано, что декарис повышает фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов при ее нарушении, восстанавливает депрессированные функции лимфоцитов до нормы, усиливает специфическую цитотоксичность, осуществляемую лимфоцитами. К настоящему времени в мировой и отечественной практике имеется более чем 25-летний опыт применения декариса при различных иммунопатологических состояниях.

К синтетическим отечественным иммуностимуляторам, не имеющим природных аналогов, относятся *кемантан, леакадин и диуцифон.* Первый активирует гуморальный и клеточный иммунитет, увеличивая

количество Т- и В-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов; стимулирует секрецию иммуноглобулинов А-, М-, G-классов. Второй оказывает нормализующее действие на соотношение CD4/CD8-клеток, повышает цитотоксичность естественных киллеров и моноцитов, увеличивает число Т-хелперов. Диуцифон первоначально апробировали как химиотерапевтический препарат для лечения лепры. Однако он обладает различными эффектами, связанными с его воздействием на Т-лимфоциты: при продолжительности курса в 5-7 дней у больных с вторичной иммунной недостаточностью диуцифон достоверно увеличивает количество Т-лимфоцитов и их способность пролиферировать в ответ на ФГА и КонА. Возрастает количество NK-клеток, снижается избыточное содержание нулевых клеток, и нормализуется содержание В-лимфоцитов. Диуцифон оказался также костимулятором продукции ИЛ-2. Продемонстрирована эффективность диуцифона при ряде иммунодефицитных состояний, включая хронические воспалительные заболевания и аллергические проявления. Вероятно, диуцифон способен изменять баланс Thl/Th2 субпопуляций Т-лимфоцитов.

В эту же подгруппу препаратов входит *полиоксидоний,* не имеющий аналогов в живой природе, но обладающий широким спектром иммуномодулирующих свойств. Он представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высоким молекулярным весом. Установлено, что полиоксидоний обладает адъювантной активностью, стимулирует кооперацию Т- и В-лимфоцитов, клеточную пролиферацию, естественную миграцию лейкоцитов, переваривающую способность фагоцитов, повышает устойчивость организма к инфекциям. Клинические испытания показали способность полиоксидония нормализовать параметры иммунной системы при ряде вторичных иммунодефицитных состояний и иммунных дисфункциях.

К группе химически синтезированных иммуностимуляторов относятся также индукторы интерферона. Первым препаратом к этой группе является *поли AU* – активатор киллерных клеток и достаточно сильный адъювант. К этой группе также относится *бропиримин* – производное пирисидонов. Эти препараты усиливают резистентность как к вирусам, так и к опухолям за счет активации макрофагов и NK-клеток.

Перспективным препаратом – индуктором интерферона – является *циклоферон*, обладающий широким спектром биологической активности (противовирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей и др.). Основными клетками-продуцентами интерферона после введения циклоферона являются макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные

клетки, нормализует баланс между популяциями Т-хелперов и Т-супрессоров. Иммуномодулирующий эффект циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса при иммунодефицитных состояниях различного происхождения и аутоиммунных заболеваниях.

Принципы иммунокоррекции. В настоящее время иммунокорригирующая терапия стала широко применяться в комплексной терапии различных заболеваний. Без иммунофармакологических средств невозможно добиться существенного эффекта при иммунной дисфункции и иммунодефицитах. Назначение иммунофармакологических препаратов должно проводиться с учетом их конкретного влияния на различные звенья иммунной системы, для этого необходимо предварительное всестороннее изучение состояния иммунной системы, определение уровня и глубины ее поражения. В ходе иммунологического обследования выявляется степень отклонения тех или иных показателей от нормального уровня, что позволяет обоснованно выбрать конкретный препарат, имеющий ту или иную точку приложения в иммунной системе, определить его дозировку и схему применения. В этой связи все иммунофармакологические препараты по преимущественному эффекту их действия на то или иное звено иммунной системы могут быть разделены на следующие основные группы:

- препараты, влияющие на клетки костного мозга;
- препараты, влияющие на Т-систему иммунитета;
- препараты, влияющие на В-систему иммунитета;
- препараты, влияющие на систему фагоцитов и неспецифическую резистентность;
- препараты, обладающие общим стимулирующим или ингибирующим действием на иммунитет.

Фактически главной мишенью действия препаратов микробного происхождения служат клетки моноцитарно-макрофагальной системы, естественной задачей которых является элиминация микробов из организма. Они, как правило, усиливают функциональную активность этих клеток, стимулируя фагоцитоз и бактерицидность. Параллельно с этим происходит активация цитотоксической функции макрофагов. Как правило, активированные моноциты и макрофаги начинают синтезировать ряд цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ФНО, ИНФ-α), колониестимулирующие факторы, вследствие чего происходит последующая активация как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета.

Иммуностимулирующий эффект лейкомакса и препаратов интерферонов также в значительной степени связан с их воздействием на клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Интерфероны обладают также выраженной способностью стимулировать систему NK-клеток, играющую важную роль в противоопухолевой защите.

Мишенью для действия иммунорегуляторных пептидов (препара-

тов тимического и костномозгового происхождения) служат Т- и В-лимфоциты. В результате их применен интенсифицируются процессы пролиферации и дифференцировки.

В первом случае отмечается индукция синтеза Т-клетками цитокинов и усиление их цитотоксических свойств, во втором случае - усиление синтеза антител. Выраженной способностью оказывать стимулирующее воздействие на Т-систему иммунитета обладают левамизол и диуцифон, которые можно отнести к группе тимомиметических средств. Диуцифон является также индуктором ИЛ-2 и поэтому дополнительно стимулирует систему NK-клеток. Если рассматривать макрофаг как связующее клеточное звено при активации иммунной системы, то при применении иммунокорректоров с преимущественным воздействием на клетки этого типа осуществляется активация иммунной системы, которую условно можно обозначить как центростремительную, или идущую от центра к периферии. При применении иммуномодуляторов с преимущественным действием на Т-систему иммунитета осуществляется активация иммунитета в обратном направлении (центробежная активация). В конечном итоге сдвиги происходят во всей системе иммунореактивности и повышается общая иммунная резистентность организма.

Клиническая практика показывает, что оба вида активации иммунитета могут применяться в комплексном лечении больных с иммунными дисфункциями. Практически все препараты, оказывающие влияние на иммунитет и разрешенные к медицинскому применению, могут быть использованы при лечении иммунных дисфункций у спортсменов. Это служит отражением объективной реальности в функционировании иммунной системы: приведение в движение какого-либо звена этой системы индуцирует сдвиги во всех ее компонентах, что и проявляется соответствующим клиническим эффектом.

С учетом этих сведений после принятия решения о целесообразности проведения иммунокоррекции необходимо выбрать адекватный препарат. При этом следует учитывать не только патогенетические особенности патологического процесса, но и токсичность препарата и индивидуальную переносимость его пациентом.

Наиболее простым, экономичным и доступным методом иммунокоррекции является использование иммунотропных средств, обладающих минимальной дополнительной токсической и антигенной нагрузкой на организм, не имеющих большого числа противопоказаний к применению, оказывающих адекватное воздействие при простых схемах введения и позволяющих не просто стимулировать или угнетать те или иные звенья иммунитета, а нормализовать их работу, восстанавливая измененные показатели иммунитета вне зависимости от направленности имеющихся изменений (иммуномодулируюший эффект).

В настоящее время в учении об иммунокоррекции происходят

существенные изменения. Эмпирический подход как в поиске, так и в назначении иммунотропных средств уступает место научно обоснованному. Эти изменения взглядов будут способствовать созданию направленной, высокоспецифической иммунотерапии, когда на основе точной иммунодиагностики будет проводиться назначение наиболее эффективного препарата.

Однако, говоря о направленной иммунотерапии, следует отметить, что препаратов с абсолютной специфичностью действия не существует. Но даже если бы таковые существовали, то в силу многокомпонентности и взаимосвязанности различных элементов иммунной системы любой высокоспецифический препарат неизбежно вызвал бы в этой системе комплекс сложных последовательных изменений (принцип сообщающихся регуляторных блоков).

Средства опосредованной иммунотерапии. Применение средств опосредованной иммунокоррекции преследует несколько целей:

- снижение антигенной нагрузки на организм при назначении гипоаллергенных диет;
- лечение хронических очагов инфекции;
- проведение антибиотикотерапии с одновременным использованием лактобифидумбактерина и методов специфической иммунотерапии *(стафилококковый анатоксин, аптифагин и другие вакцинные препараты);*
- проведение специфической десенсибилизации *(специфическая иммунотерапия),*
- неспецифической гипосенсибилизации препаратами *гаммаглобулина, гистоглобулина, пентоксила;*
- применение витаминов, адаптогенов, микроэлементов и других препаратов, увеличивающих общие адаптационные возможности организма.

К препаратам, оказывающим опосредованное иммунокорригирующее действие на иммунную систему, относится большая группа *биогенных стимуляторов* и *адаптогенов.* В данную группу входят вещества, способные повышать общую сопротивляемость организма при физических и эмоциональных нагрузках, облучении, воздействии высоких и низких температур, инфекционных и других заболеваниях. Они представляют собой продукты растительного или животного происхождения, к ним относятся и некоторые синтетические препараты. Эти препараты представляют большой интерес, так как могут использоваться для коррекции иммунных дисфункций даже без предварительной оценки иммунного статуса организма и выявления точных нарушений в системе иммунитета.

К растительным адаптогенам относятся: экстракты левзеи, родиолы, элеутерококка; настойки заманихи, аралии (сапарал), стеркулина, лимонника китайского, корня женьшеня. Эти препараты стимулируют

обмен веществ, усиливают реактивность организма к действию неблагоприятных факторов, обладают антитоксическим действием и радиорезистентным эффектом. Важным свойством веществ, обладающих адаптогенным действием, является их позитивный биологический эффект, наступающий независимо от направленности предшествующих сдвигов.

Из адаптогенов животного происхождения следует отметить пантокрин – жидкий 50% спиртовой экстракт из неокостенелых рогов (пантов) оленя, изюбра или пятнистого оленя, который оказывает эффекты, подобные растительным адатогенам.

Примерами биологически активных веществ могут служить также линетол (препарат из льняного масла); апилак и апилактоза (препараты маточного молочка – секрета глоточных желез пчел); прополис (пчелиный клей); политабс, цернилтон (препараты из пыльцы растений) и др. Эти вещества содержат аминокислоты, энзимы, коферметты, витамины и микроэлементы. Они стимулируют лейкопоэз, фагоцитоз, антителопродукцию, увеличивают активность комплемента, пропердина, обладают бактерицидным и бактериостатическим действием.

Большинство витаминов в виде кофакторов входят в состав ферментных систем, участвующих во всех видах обмена веществ. Относительная витаминная недостаточность весьма отрицательно сказывается на функционировании иммунной системы человека, понижает его устойчивость к инфекциям, способствует развитию аллергических заболеваний. Из группы жирорастворимых витаминов наиболее активны при иммунокоррекции витамины А и Е.

Витамин А (ретинол) нормализует дифференцировку клеток, изменяет экспрессию генов, тормозит пролиферацию клеток и регулирует темп синтеза ДНК.

Витамин Е (токоферола ацетат) – активный антиоксидант. Он угнетает реакции образования радикалов, стимулирует синтез гема, улучшает дыхание тканей, активирует синтез белка, в том числе иммуноглобулинов и других эффекторов врожденного иммунитета.

Из группы водорастворимых витаминов наиболее предпочтительны для иммунокоррекции витамин С и витамины группы В.

Витамин **С** (аскорбиновая кислота) – сильный восстановитель, антиоксидант. Аскорбиновая кислота участвует в углеводном обмене, улучшает свертываемость крови и способствует регенерации. Потребность в витамине С резко возрастает при вирусных и бактериальных инфекциях, при психоэмоциональных нагрузках и стрессах. В нейтрофилах и макрофагах при инфекционных заболеваниях его содержание падает и восстанавливается лишь при выздоровлении.

Витамины группы В: B_1 (тиамин), В2 (рибофлавины), В3 (РР, никотиновая кислота), В5 (пантотеновая кислота), B_6 (пиридоксин), B_{12}

(цианкоболамин) – непосредственно влияют на клеточные факторы неспецифической защиты и врожденный иммунитет.

Иммунотропные эффекты того или иного витамина в большей мере зависят от исходной обеспеченности им организма. Для специального воздействия на иммунитет (при нормальной обеспеченности организма) наиболее обоснованно применение витаминов А, Е, С, B_{12} преимущественно как иммуностимуляторов и витамина D как стимулятора фагоцитоза и супрессора Т- и В-систем иммунитета.

Современные достижения витаминологии позволяют достаточно подробно разобраться с механизмами действия различных витаминов, установить особенности витаминного обеспечения организма в разные возрастные периоды, при сопутствующих заболеваниях, утомлении, стрессе. Достаточно хорошо изучены вопросы взаимодействия витаминов друг с другом, а также с макро- и микроэлементами. Все это позволяет считать целесообразным использование для коррекции экстремальных состояний, в том числе и напряженных психофизических нагрузок, поливитаминных препаратов, в которых оптимально подобранные дозы витаминов сочетаются с необходимыми для достижения эффекта минеральными элементами (кальцием, калием, магнием, фосфором) и микроэлементами (железом, медью, цинком, кобальтом, молибденом, марганцем, хромом, селеном, йодом, никелем и др.). В большинстве препаратов можно встретить эти компоненты в разных сочетаниях и соотношениях, однако небольшие колебания доз отдельных витаминов или микроэлементов не носят принципиального характера, так как они взаимно сбалансированы.

Микроэлементы являются активаторами различных биохимических процессов в клетках, включая иммунокомпетентные клетки. Так, кобальт участвует в обмене нуклеиновых кислот, синтезе белка, а следовательно, и в синтезе форменных элементов крови. Марганец и цинк увеличивают содержание витамина С в тканях, а витамин С участвует в синтезе белка, оказывает антитоксический, противовос-палительный и другие эффекты. Медь и марганец регулируют обмен витамина А. Молибден активирует фермент ксантиоксидазу, участвующую в обмене пуриновых и пиримидиновых оснований, которые оказываются необходимыми компонентами при синтезе нуклеиновых кислот. Применяются также отдельные препараты микроэлементов для стимуляции иммунитета, например, глюконат или цитрат цинка.

Минеральные вещества – микроэлементы, выполняющие пластическую функцию в процессах жизнедеятельности организма (особенно в построении костной ткани) и участвующие в важнейших обменных процессах: водно-солевом, кислотно-щелочном и других. Они делятся на макроэлементы (кальций, фосфор, магний, натрий, калий, хлор, сера), содержащиеся в пище в относительно больших количе-

ствах, и микроэлементы (железо, цинк, йод, фтор, хром, медь, марганец, молибден, селен, кремний и др.), концентрация которых невелика. Многие ферментативные процессы в организме невозможны без участия тех или иных минеральных веществ.

Известны минеральных вещества, которые незаменимы в качестве компонентов питания. Как и витамины, они входят в состав ферментов, помогая поддерживать нормальные метаболические процессы в клетках. Недостаток любого макро- или микроэлемента в организме может нарушить баланс биохимических реакций, создать основу для возникновения иммунной недостаточности, что снижает сопротивляемость организма к инфекциям, неблагоприятным факторам окружающей среды, развитию различных заболеваний. В работе I.M. Coxet (1991) показано значительное улучшение самочувствия больных с иммунодефицитными состояниями при пероральном введении аспартата магния и калия. От 75 до 90% обследованных испытали облегчение состояния после лечения, в большинстве случаев в последующем никаких проявлений заболевания не отмечали. Известно, что аспартат магния – необходимый компонент цикла Кребса (главного пути превращения глюкозы, жирных кислот и аминокислот в АТФ).

Нехватка в пище любого из витаминов и минеральных веществ (особенно витаминов А, Е и С, большинства витаминов группы В, йода, магния, кальция, калия, цинка, селена) сопровождается явлениями угнетения иммунной системы. При этом формируется порочный круг: ослабленная иммунная система не препятствует развитию инфекций, а инфекции угнетают иммунную систему, все больше ослабляя сопротивляемость организма. Иммунокоррекция в этих случаях особенно важна.

Прекрасным средством для профилактики заболеваний, вызванных недостатком или отсутствием сбалансированности витаминов и микроэлементов в организме человека, являются морские водоросли и препараты на их основе.

В основе лечебных свойств морских водорослей лежит их уникальный биохимический состав, способный полностью покрыть потребности живого организма в экзогенных, биологически активных веществах, в частности в макро- и микроэлементах. Это обусловлено тем, что человеческий организм, древние филогенетические предки которого появились из океана, стремится к сохранению некоторых гомеостатических констант, сходных с составом морской воды. При этом в первую очередь сохраняется соотношение ряда микроэлементов. Морские водоросли, обитая в океане, копируют соотношение элементов морской воды и накапливают значительное их количество в оптимальных пропорциях. Различные виды морских водорослей содержат в сухом остатке до 70% углеводов, 3% липидов, 15% белков и от 20 до 50 % минеральных веществ. Морские водоросли содержат также хлорофилл,

каротиноиды, ненасыщенные жирные кислоты, растительные стеарины, микроэлементы, водорастворимые витамины, аминокислоты, водорастворимые белки, полисахариды, растительные волокна.

Биохимический состав морских водорослей, включающий весь витаминный спектр и набор микроэлементов (в том числе селен, золото, цинк, медь и другие микроэлементы), позволяет использовать их в системе лечебного и рационального питания в качестве «микроэлементного оптимизатора».

Пищевые добавки на основе морских водорослей выпускаются Санкт-Петербургской университетской инновационной компанией «Литораль» (http:www.intemed.spb.ru/litoral). По физиологическому действию, оказываемому на организм, все пищевые добавки компании «Литораль» можно разделить на две группы: базисные и специальные пищевые добавки. В первую группу входят пищевые добавки, обладающие общим оздоровительным действием. Они создают благоприятный метаболический фон в организме человека при постоянном приеме добавок этой серии. В группу специальных пищевых добавок входят добавки, используемые при определенных состояниях организма. Они также изготовлены на основе морских водорослей, но ряд лекарственных трав определяет специальную направленность их применения.

В качестве одного из эффективных средств лечения больных с иммунодефицитами оказалась БАД «Альга прима». В ее состав входят фукус пузырчатый, морская капуста, янтарная кислота, фолиевая кислота, аралия, валериана. Как известно, янтарная кислота улучшает процессы энергетического обмена в клетках головного мозга, миокарда, печени и почек, снимает утомление, снижает риск возникновения сердечнососудистых и онкологических заболеваний. Аралия маньчжурская является сильным тонизирующим компонентом, используемым при лечении от астенических, астенодепрессивных состояний, синдроме хронической усталости, неврастении, гипотонии и применяется для профилактики умственного и физического переутомления. Фолиевая кислота обеспечивает в организме нормальное продуцирование красных кровяных клеток, нормализует процессы клеточного деления. Валериана лекарственная – многолетнее травянистое растение, это классический препарат, используемый при состояниях нервного возбуждения, неврозах сердечно-сосудистой системы, сопровождаемых спазмом коронарных сосудов и сердцебиением. Нормализация работы желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы обеспечивается за счет уникальных свойств морских водорослей, обладающих широким спектром биологически активных веществ, нейтрализующих действие эндо- и экзогенных токсинов. Данная БАД значительно улучшает клеточную и организменную энергетику, регулирует белковый, углеводный и жировой обмены, регулирует работу желудочно-кишечного тракта, повышает жизненный тонус и улучшает сон.

Из БАД специфического назначения для лечения иммунодефицитных состояний можно применять «Адьгамарид». Эта БАД состоит из трех растений: морской капусты, фукуса и китайского лимонника. Семена китайского лимонника обладают стимулирующим действием, благоприятно влияют на умственную и физическую работоспособность. «Альгамарид» – сильнодействующее средство, улучшающее работу центральной нервной системы, оно снимает усталость, стимулирует иммунную систему.

Сведений об использовании иммуномодуляторов в спортивной медицине немного. Лишь единичные представители этой группы (левомизол, нуклеинат натрия) использовались для нормализации или повышения иммунореактивности и профилактики спортивного иммунодефицита. Некоторые препараты (тимоген, интерфероны) применялись для профилактики и лечения ОРВИ у спортсменов. Однако большая часть данной фармакологической группы не апробирована в спорте вовсе. Эти препараты применяются лишь в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов и вторичной иммунной недостаточности при различных заболеваниях. Некоторые авторы полагают, что иммуномодуляторы могут применяться в виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами при иммунореабилитационных мероприятиях, в том числе и у спортсменов в период напряженных психофизических нагрузок, когда развивается состояние спортивного иммунодефицита и необходимо восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья спортсмена.

Адаптогены (полифенольные адаптогены) – вещества различного химического строения, как правило, растительного происхождения, представляющие собой полициклические безазотистые малотоксичные соединения, имеющие несколько гидроксильных групп в циклическом ядре. Полифенольные адаптогены могут быть разделены на три группы.

1 Преимущественно нейротропное действие (лимонник, аралия маньчжурская, родиола розовая).

2 Преимущественно антиоксидантное действие (многочисленная группа веществ, поступающих в организм с растительной пищей, – флавоноиды, катехины, ауроны, таннины и их гликозиды и др., а также адаптогены животного происхождения – пантокрин, рантарин и др.).

3 Смешанное действие (аралия маньчжурская, родиола розовая, левзея софлоровидная, растения семейства брусничных).

Адаптогены первой группы в основном оптимизируют формирование срочной адаптации, второй группы – долговременной адаптации. Адаптогены смешанного действия более универсальны по характеру своего действия, однако уступают адаптогенам с преимущественно нейротропным действием в способности оптимизировать протекание срочной адаптации, но по сравнению с ними обладают более мягким действием.

Ряд исследователей указывают на стимулирующее влияние препаратов элеутерококка, родиолы розовой, женьшеня на выработку антител к различным антигенам (эритроциты барана, микробные антигены). Введение препаратов родиолы, женьшеня усиливает поглотительную и переваривающую способности фагоцитов, что коррелирует с защитным эффектом этих средств при инфекционном процессе.

В то же время имеется достаточное число работ, свидетельствующих об отсутствии влияния и, более того, угнетающем воздействии адаптогенов на иммунологическую реактивность организма. Эти противоречия отчасти можно объяснить различиями в использованных дозах, схемах введения препаратов, которые к тому же не всегда стандартизованы.

Немаловажным является и тот факт, что иммунотропные свойства растительных адаптогенов в значительной степени зависят от исходного уровня иммунологической реактивности организма. Иммуностимулирующий эффект наиболее четко проявляется в условиях исходно сниженной активности иммунных процессов.

Конечное влияние фитоадаптогенов на иммунобиологическую реактивность определяется, скорее всего, не однотипностью их тонизирующего действия, а химическим различием входящих в состав растительного сырья компонентов.

Адаптогены также оказывают стимулирующее (тонизирующее) действие на ЦНС и функции организма в целом. Они способны повышать остроту зрения, слуха, других видов чувствительности, устойчивость к травмирующим (болевым) воздействиям. Следует подчеркнуть, что адаптогены способны оказывать анаболизирующее влияние. Кроме того, для повышения физической работоспособности разработаны, изучены и применяются комбинации адаптогенов (например, комбинация экстрактов родиолы розовой и элеутерококка, таблеток экдистена и прополиса).

Адаптогены, особенно в сочетании друг с другом, оказывают иммуномодулирующий эффект, но он выражен незначительно. Отмечена их активность в повышении физической работоспособности, но они способны вызывать нарушение тонкой координации движений у высококвалифицированных спортсменов в начале приема, при изменении дозы и прекращении приема. Кроме того, адаптогены в качестве побочных эффектов могут вызывать аллергические реакции.

Иммуномодулирующие средства не только восстанавливают, но и повышают сниженную работоспособность спортсменов, поэтому могут рассматриваться как корригирующие препараты, особенно при выполнении нагрузок высокой интенсивности.

Анализ проблемы отчетливо выявляет недостаток фармакологических средств для коррекции иммунных дисфункций у спортсменов, с

одной стороны, и повышения их спортивной результативности – с другой. Существенным условием является низкая токсичность и отсутствие побочных эффектов у таких фармакологических средств.

Патогенетически обосновано применение при высоких физических нагрузках производных ***пиримидинов*** *(метилурацил, пентоксил, калия оротат, нуклеинат натрия, сафинор),* которые способствуют синтезу нуклеиновых кислот, белков, в том числе иммуноглобулинов, увеличивают активность нейтрофилов и макрофагов, включая тканевые формы, стимулируют лейкопоэз. Данные препараты являются активными *антиоксидантами.* Механизм их действия связан с подавлением перекисного окисления жирных кислот и ингибированием образования супероксидных радикалов. Эти препараты повышают устойчивость мембранных структур клетки к свободным радикалам, образующимся в процессе активации фагоцитов и нейтрофилов при «супероксидном взрыве».

Пиримидины являются структурными элементами нуклеиновых кислот. Механизм действия производных пиримидина как стимуляторов иммуногенеза связан с их влиянием на обмен РНК и ДНК. Пиримидины оказывают на белковый обмен анаболическое и антикатаболическое действие. Это, очевидно, связано с их непосредственным влиянием на обмен нуклеиновых кислот, что, в свою очередь, может реализовываться различными путями. Либо пиримидиновые основания могут оказывать определенное влияние на активность ферментных систем, ответственных за синтез или распад нуклеиновых кислот, либо пиримидины могут включаться непосредственно в нуклеиновые кислоты. Не исключается и возможность опосредованного влияния пиримидиновых производных на белковый обмен при непосредственном действии на другие виды обмена (жировой и углеводный). Есть данные, свидетельствующие о том, что пентоксил, метилурацил и оксиметацил значительно превосходят по своему антикатаболическому влиянию на нуклеиновый и белковый обмен такие анаболические стероиды, как тестостеронфенилпропинад и дианабол, и одновременно не уступают им по силе анаболического действия. Кроме того, пиримидиновые производные выгодно отличаются от анаболизаторов стероидной структуры отсутствием андрогенного эффекта.

Производные пиримидинов можно отнести как к группе средств опосредованного иммуномодулирующего действия, так и к группе собственно иммуномодуляторов. Это связано с тем, что их мишенью преимущественно являются быстроделящиеся клетки, нуждающиеся в строительном материале для синтеза нуклеиновых кислот. Клетки иммунной системы обладают этим качеством, и поэтому производные пиримидинов – предшественники нуклеиновых кислот – оказывают на них выраженный эффект.

Нуклеинат натрия обладает стимулирующим действием на костный мозг. Препарат, так же как и левамизол, апробирован в спорте (В.М. Шубик, М.Я. Левин 1985; Ю.В. Лобзии и др., 2001). Нуклеинат натрия представляет собой гидролизат дрожжевой РНК. Продемонстрирован положительный клинический эффект этого препарата при различных заболеваниях, сопровождающихся дисфункциями иммунореактивности. Положительный иммунотропный эффект связан с составляющими этот препарат пуриновыми и пиримидиновыми нуклеотидами. Основной мишенью для препарата являются макрофаги. Он эффективен и при гипофункции Т-лимфоцитов. Нуклеинат натрия вызывает повышение активности лизоцима и комплемента, однако уровень В-лизинов и бактерицидная активность сыворотки крови существенно не меняется. Кроме того, возрастает количественный состав В-лимфоцитов, увеличивается как относительное, так и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, включая повышение субпопуляции Т-хелперов. В течение лечения побочные эффекты не наблюдаются.

Пиримидины оказывают влияние на резистентность к инфекции. Повышение резистентности к инфекции под влиянием пиримидинов связано в основном со стимуляцией ими фагоцитарной активности макрофагов, нейтрофилов, а также В-системы иммунитета. Значение Т-системы менее выраженное. Пиримидины, кроме того, повышают уровень и других факторов неспецифического иммунитета (бактерицидной активности сыворотки крови, лизоцима, пропердина, комплемента).

Во многих исследованиях подчеркивается способность производных пиримидина стимулировать выработку антител, нормализовать или повышать уровень нормальных антител и титров антител, бактерицидных и протективных свойств сыворотки крови, повышать эффективность иммунизации.

Пиримидины повышают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагальной системы. Для них также характерна способность стимулировать другие факторы неспецифической резистентности: повышать бактерицидную активность сыворотки, комплемента, пропердина и являются индукторами интерферона.

Кроме того, установлено, что пиримидины заметно влияют на процессы кроветворения: стимулируют лейко- и эритропоэз. Они способствуют регенерации тканей. Производные пиримидинов обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитоксической, противоопухолевой, радиопротекторной, анаболической и антикатаболической активностью. Кроме того, им присущи психотропный, кардиотропный и гепатопротекторный эффекты.

Наиболее значимыми применительно к спортивной деятельности являются антиоксидантный, анаболический и антикатаболический эффекты, психотропное и кардиотропное действие, а также влияние на

процессы кроветворения. С антиоксидантным действием пиримидинов связано их противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие, а также антитоксический эффект при отравлении некоторыми ядами.

Ряд производных пиримидинов оказывают кардиотоническое действие. Исследованные препараты по силе кардиотонического действия можно было расположить следующим образом: метилурацил, оксиметацил, суперацил, изоцитозин, пентоксил, урацил. Кардиотонический эффект пиримидинов, видимо, связан с увеличением соотношения цАМФ/цГМФ за счет увеличения цАМФ. Отмечено противоаритмическое действие метилурацила.

Производные пиримидина (метилурацил, оксиметилурацил) увеличивают коронарный кровоток. Таким образом, умеренное и медленно развивающееся кардиотоническое действие пиримидиновых производных при ряде заболеваний миокарда, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, миокардит, может быть более необходимо, чем эффект сильных кардиотоников. Особенно это важно, если учесть анаболическое действие пиримидинов, а также повышение ими «кислородного миокардиального резерва», улучшение коронарного кровотока, периферическую вазодилятацию, способность повышать аритмогенную дозу строфантина и стимулировать процессы регенерации. Имеет значение и большая, чем у многих существующих кардиотоников, терапевтическая широта. Все это позволяет рассматривать производные пиримидинов как потенциальные лекарственные средства для применения совместно с гликозидами или самостоятельно при недостаточности кровообращения. Таким образом, можно сделать заключение о полифункциональном влиянии пиримидинов на различные процессы жизнедеятельности, важные с точки зрения высоких спортивных нагрузок. Кроме того, производные пиримидина малотоксичны, практически не кумулируготся в организме (особенно оксиметилурацил и метилурацил), обладают достаточно высокой скоростью выведенияя (оксиметилурацил – 5,1 часа, метилурацил – 5 часов).

Оксиметилурацилу, как представителю пиримидинов, в большей или меньшей степени присущи все рассмотренные выше эффекты этой группы препаратов. Он положительно влияет на Т- и В-системы иммунитета, а также повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и другие факторы неспецифической резистентности. Соединению присущи более выраженные антиоксидантные свойства. Препарат превосходит метилурацил по анаболическим и антикатаболическим свойствам. Оксиметилурацил обладает кардиотоническим и гепатопротекторным действием, стимулирует лейкопоэз. Он способствует регенерации тканей, ему присущи противовоспалительный и антитоксический эффекты. Это дает основание обратить внимание на применение оксиметилураци-

ла в спортивной практике в период наиболее напряженнных нагрузок. Оксиметилурацил оказывает нормализующее и (или) стимулирующее влияние на все звенья иммунитета: клеточное, гуморальное и неспецифическое. Кроме того, ему присущи антиоксидантный эффект, анаболическое и антикатаболичеекое действие, стимуляция гемопоэза, что также способствует повышению работоспособности в период предсоревновательной подготовки. Определенное значение может иметь его влияние на метаболизм лимфоцитов. Принципиально важно и то, что препарат малотоксичен, практически не накапливается в организме.

Поскольку пиримидины, имея свойства иммуномодуляторов, еще и стимулируют кроветворение, обладают антиоксидантным, анаболическим и антикатаболическим, кардиотоническим и гепатопротектерным действием, т.е. патогенетически значимы для выраженного иммунопротективного действия, представляется целесообразным использовать их в самый напряженный для спортсменов период – период предсоревновательной подготовки. Перспективным из этой группы препаратов является оксиметилурацил.

Таким образом, обобщая все вышесказанное, можно заключить, что в современном спорте арсенал защиты высококвалифицированных спортсменов от нарастающих психофизических нагрузок и иммунных нарушений должен составлять не только профилактические мероприятия срыва адаптации при спортивной деятельности, но и комплекс фармакологических препаратов, включая иммунофармакологические. Такой подход обеспечит сохранение здоровья спортсменам и во многом предупредит возникновение иммунозависимых заболеваний в будущем, особенно после ухода из большого спорта.

11 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННЫЙ СТАТУС

В жизни любого человека часто возникают ситуации, при которых приходится сталкиваться с эмоциональным напряжением. При этом может весьма существенно меняться физиологический статус организма. Проблема стресса, выдвинутая в свое время Г. Селье, сейчас все больше трансформируется в проблему эмоционального стресса. Описанная им триада стресса включает гипертрофию коры надпочечников, инволюцию тимико-лимфатической системы и образование язв в желудочно-кишечном тракте. До 90% всех заболеваний могут быть связаны со стрессом [1; 8; 32; 37; 38; 40]. В условиях эмоционального стресса происходят изменения на органном, клеточном и молекулярном уровнях иммунитета. Включение одной из наиболее лабильных систем организма – иммунной системы – в развитие общего адаптационного синдрома, представляется безусловным.

Существенные изменения в работе внутренних органов, в том числе и в работе пищеварительных желез, могут быть итогом тех изменений иммунитета, которые возникают при сдвигах гормонального гомеостаза при стрессе.

Иммунная система обладает интегральной функцией между составляющими ее звеньями. Это обеспечивает ее высокий уровень адаптивности и резистентности к действию экзо- и эндогенных факторов [18; 19]. Стрессовые ситуации способствуют выявлению несостоятельности иммунного ответа [25]. Кроме того, различные экстремальные воздействия на организм могут индуцировать иммунодефицитные состояния [34; 35]. Считается, что Т-система иммунитета наиболее чувствительна к действию стрессоров, при этом происходит изменение как количества циркулирующих Т-клеток, так и их субпопуляционного состава [16].

Цитокины, среди которых семейство интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6,ИЛ-8), интерфероны, фактор некроза опухолей, обладают влиянием на многие органы и системы организма, в том числе и на иммунную [3; 20]. Все цитокины в ходе иммунологических взаимодействий работают как аутокринные и паракринные регуляторы, а при попадании в кровоток оказывают гормоноподобные эффекты.

Выявленные изменения эндогенной продукции цитокинов: γ-интерферона (γ-ИФН), интерлейкина 1 (ИЛ-1) и интерлейкина 2 (ИЛ-2) при стрессе носят разнонаправленный характер [42; 52]. γ-ИФН продуцируется эффекторными Т-клетками после индукции адаптивного иммунного ответа [7] и является основным активатором макрофагов [6].

Желудочно-кишечный тракт занимает важное место во взаимоотношениях организма с внешней средой, а слизистая его органов сталкива-

ется с постоянным потоком антигенов, бактерий, вирусов, поэтому природа создала несколько уровней ее защиты. Развитие патологических процессов в желудке при стрессе зависит от соотношения агрессивных агентов и факторов защиты. К числу деструктивных показателей относятся соляная кислота, активность протеолитических ферментов, обсемененность слизистой Helicobacter pylori, нарушение микроциркуляции, усиление продукции перекисного окисления липидов и др. К факторам защиты относятся собственно слизистый покров (целостность бикарбонатно-слизистого барьера) и состояние иммунной функции желудка.

Защитные свойства слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта осуществляются комплексом факторов: перистальтические движения, движения ресничек эпителия, отделение слизи, выделение ферментов, а также выработкой иммуноглобулинов, интерферона, лизоцима, лактоферрина и других иммунных механизмов [49].

В желудке уровень защиты от различных антигенов представлен гуморальными факторами желудочного сока либо факторами защиты, находящимися в гелевом предэпителиальном слое. К ним относятся соляная кислота, лизоцим, иммуноглобулины [26; 28].

В работах Н.В. Сажиной, А.П. Кузнецова, Л.Н. Смелышевой [22], Н.В.Сажиной [23; 24] представлены сведения по исследованию влияния эмоционального напряжения на иммунологический профиль, на некоторые показатели мукозального иммунитета (концентрацию и активность лизоцима, содержание секреторного IgA (sIgA) в составе смешанной слюны, желудочного и панкреатического сока) и на концентрацию сывороточных иммуноглобулинов класса A, M, G у здорового человека.

Исследование проводилось в условиях эмоционального покоя за 8-10 дней до действия эмоционального напряжения. В качестве модели эмоционального напряжения использовали сдачу государственного экзамена.

Данное исследование осуществлялось методом фракционного гастродуоденального зондирования через 12-14 часов после приема пищи. Исследование проводилось утром натощак, не менее чем за 1 час до завтрака, чтобы устранить условно-рефлекторное влияние времени приема пищи. Извлечение секрета происходило в межпищеварительный период, сразу после введения зонда в течение 3 минут, далее исследовалась часовая базальная секреция 15-минутными порциями [21]. В качестве стимулятора внешнесекреторной функции поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку через зонд вводили 30 мл 0,5%-го раствора соляной кислоты, далее исследовалась часовая стимулированная панкреатическая секреция и часовая ингибированная желудочная секреция 15-минутными порциями.

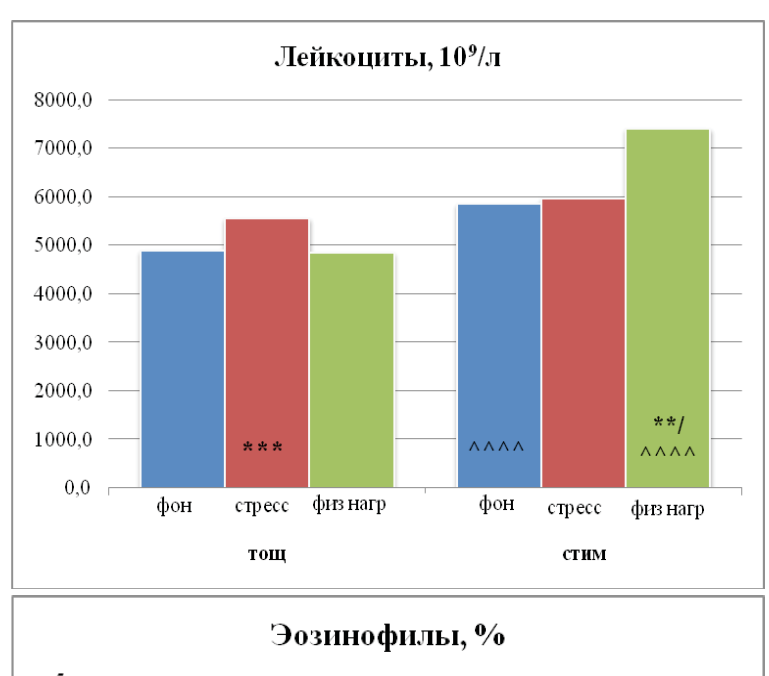
Иммунологический профиль определяли общепринятой методикой определения иммунного статуса организма, рекомендованной Институтом иммунологии (Москва, 1995). Количественное определение иммунологии

ноглобулинов класса A, M, G в сыворотке крови было проведено иммуноферментным методом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Использовали набор реагентов proConJg производства ООО «Протеиновый контур» (по инструкции производителя). Для количественного определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовался стандартный метод (Ю.А. Гриневич, 1974) [7].

Количественное определение интерлейкина-4, γ-интерферона в исследуемых сыворотках крови человека производилось методом ИФА-анализа с использованием тест-системы «Цитокин» (Санкт-Петербург, по инструкции производителя). Регистрацию результатов производили на горизонтальном фотометре ELx800 (США) при длине волны 450 нм. Работа проводилась в лаборатории НИИ клинической иммунологии (Тюменский филиал Сибирского отделения РАМН).

Для характеристик локальных факторов защиты проводили определение уровня sIgA (по Манчини) и активности лизоцима [28] в смешанной слюне, желудочном и панкреатическом соке.

В условиях покоя (до сдачи экзамена) после стимуляции панкреатической секреции выявлено снижение некоторых показателей лейкоцитарной формулы (рисунки 17-19): достоверное снижение относительного содержания лимфоцитов, моноцитов в сочетании с повышением общего числа лейкоцитов (в основном за счет увеличения основных клеточных популяций (сегментоядерных нейтрофилов) по отношению к соответствующим фоновым показателям (рисунок 18). В этих условиях результаты, приведенные на рисунке 20 демонстрируют изменения со стороны лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы в ответ на ацидификацию двенадцатиперстной кишки соляной кислотой (достоверное снижение общего числа и относительного содержания Т-лимфоцитов (CD 3+) по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции). При этом отмечено снижение хелперно-индукторной субпопуляции CD 4+ общего числа и абсолютного числа (рисунок 21) и снижение абсолютного числа субпопуляции CD 8+ по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 22).



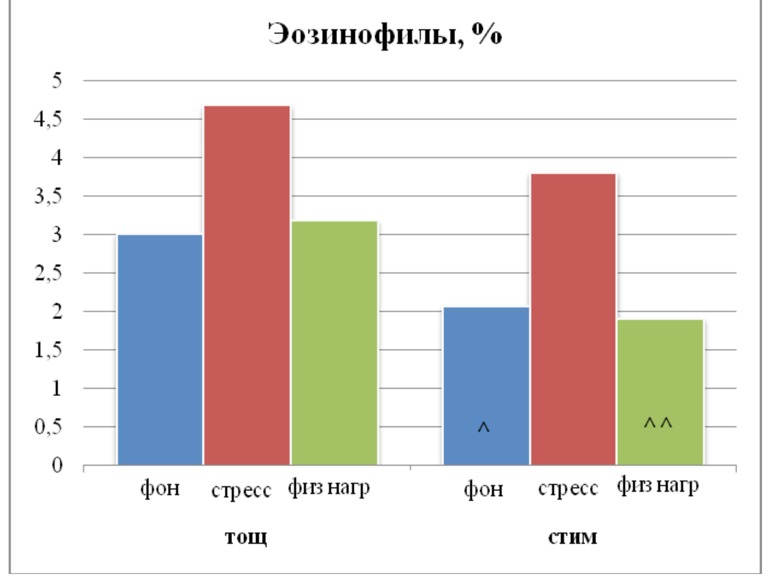


Рисунок 17 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на содержание числа лейкоцитов и процентного содержания эозинофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$;*

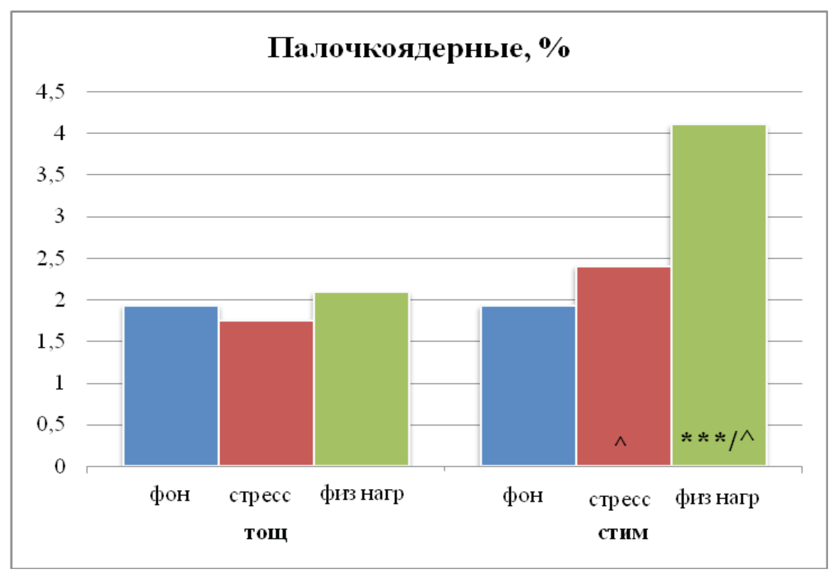
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,02$; ^^^^ $p < 0,001$.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 % -го раствора соляной кислоты.

Уровень натуральных киллеров (NK-клеток) и содержание ауторозеток в этих условиях достоверно повышались по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции соответственно (рисунок 24), а иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, процентное содержание и абсолютное число CD 20+ не изменялись (рисунок 23). Показатели фагоцитарного звена в условиях ацидификации дуоденума (до сдачи

экзамена, фон) оказались более устойчивы (рисунки 25-27), чем характеристики лейкоцитарной формулы (рисунки 17-19).

В условиях межпищеварительного периода при интрадуоденальной стимуляции слизистой двенадцатиперстной кишки выявлено достоверное повышение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса M (IgM) (рисунок 28) и комплемента по 50% гемолизу по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции соответственно (рисунок 29).



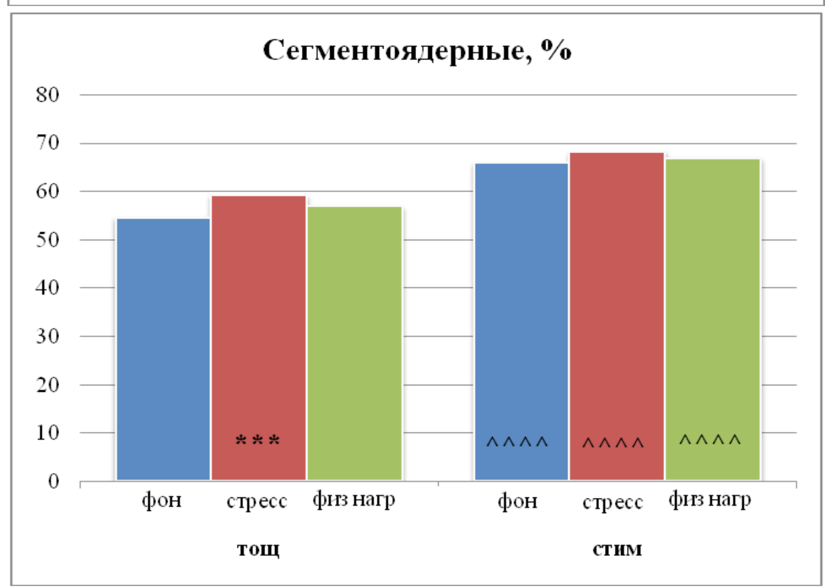
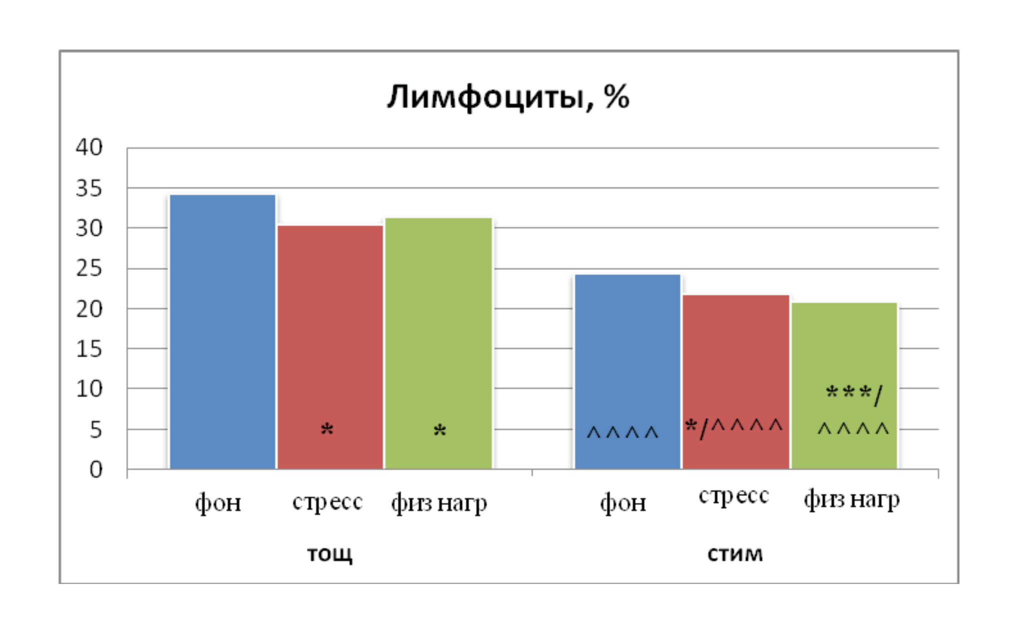


Рисунок 18 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: *** p < 0,01;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^^^ p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



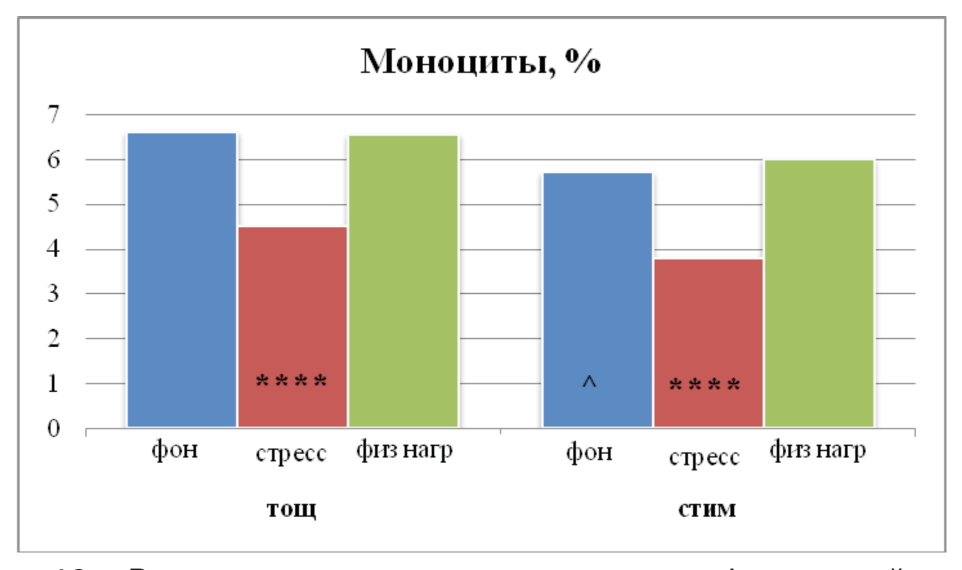
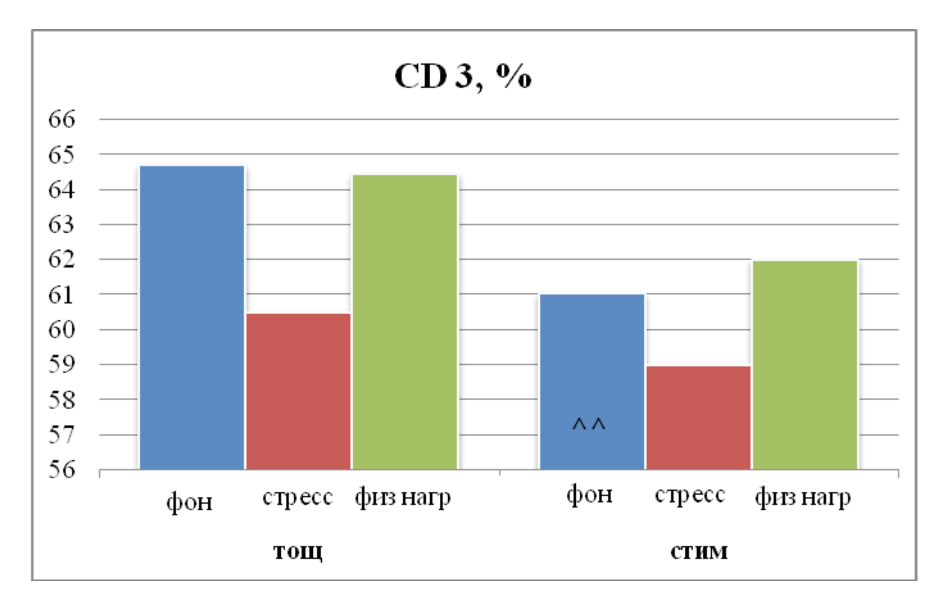


Рисунок 19 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание лимфоцитов и моноцитов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^^^ p < 0,001.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 % -го раствора соляной кислоты.



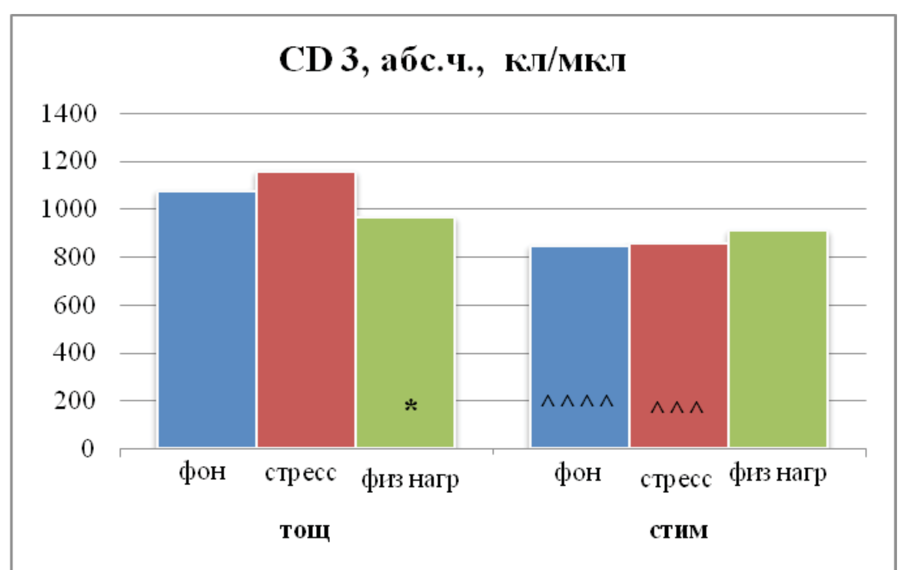
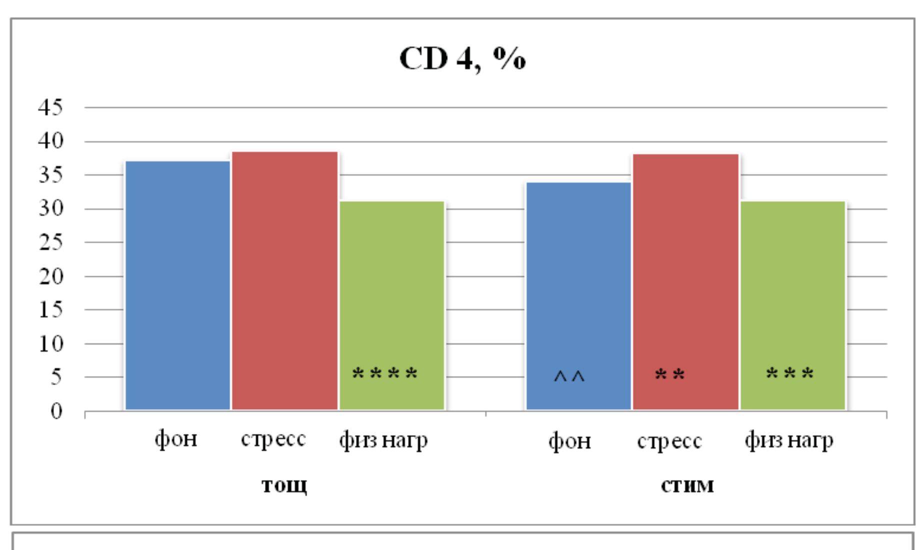


Рисунок 20 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 3 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^ p < 0,02; ^^^ p < 0,01; ^^^^ < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



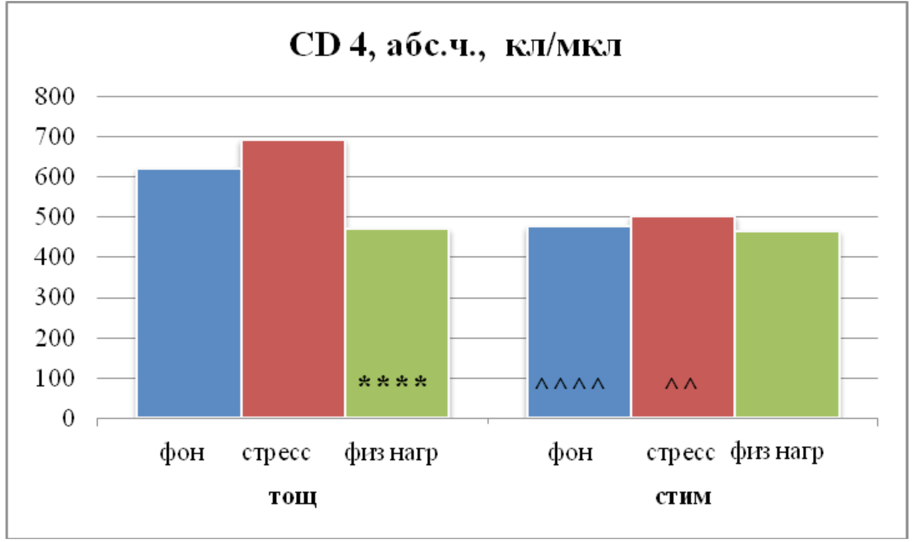
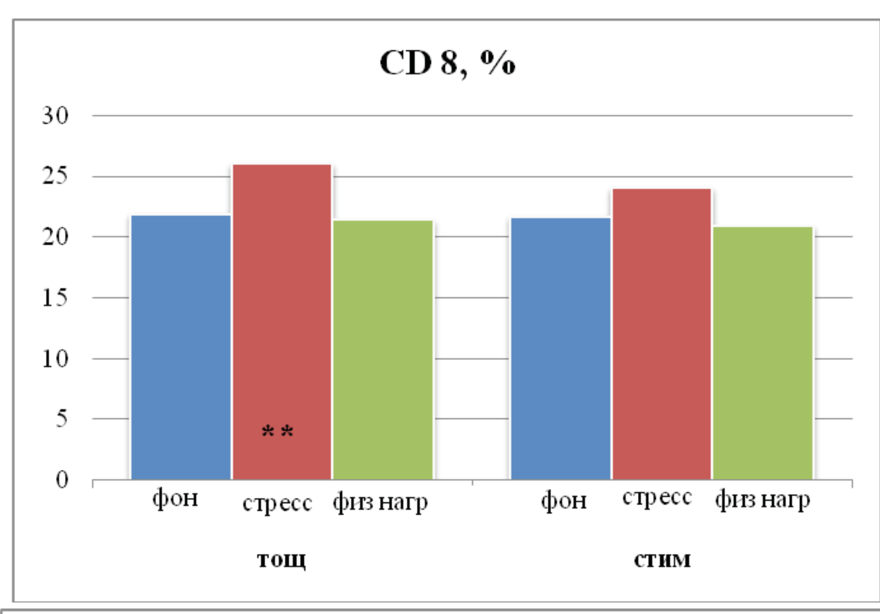


Рисунок 21 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 4 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: ** p < 0,02; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^ p < 0,02; ^^^^ p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



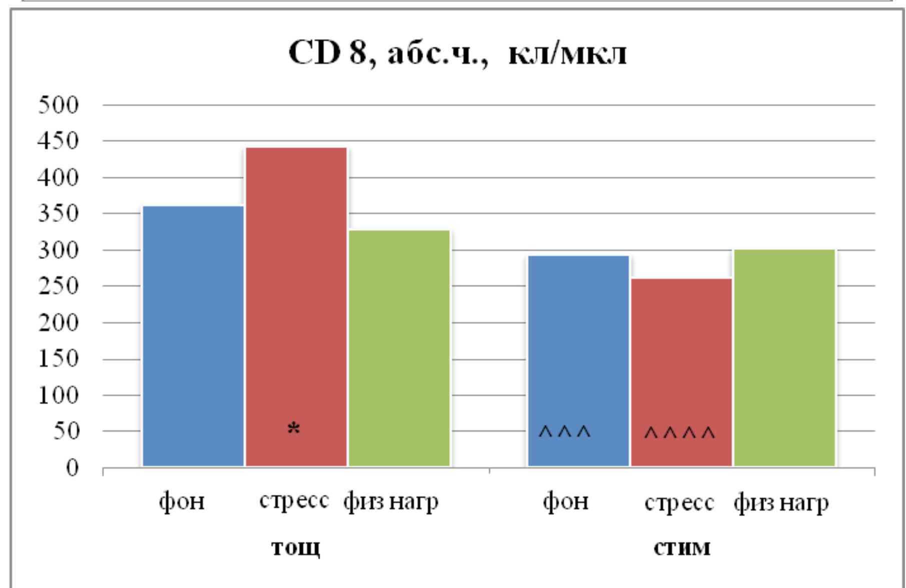
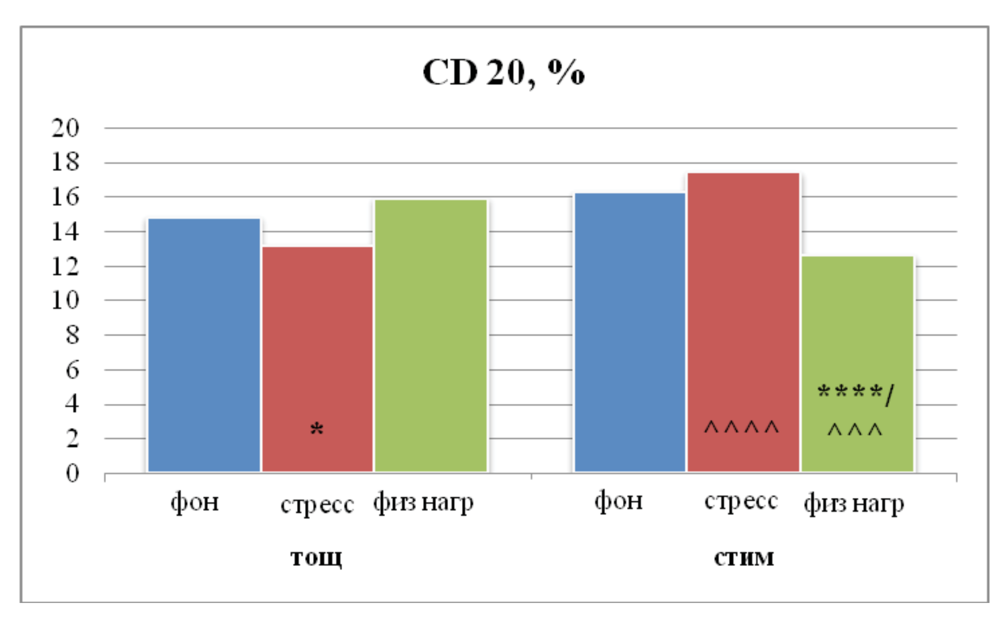


Рисунок 22 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 8 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; ** p < 0,02;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^^ p < 0,01; ^^^^ p < 0,001.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



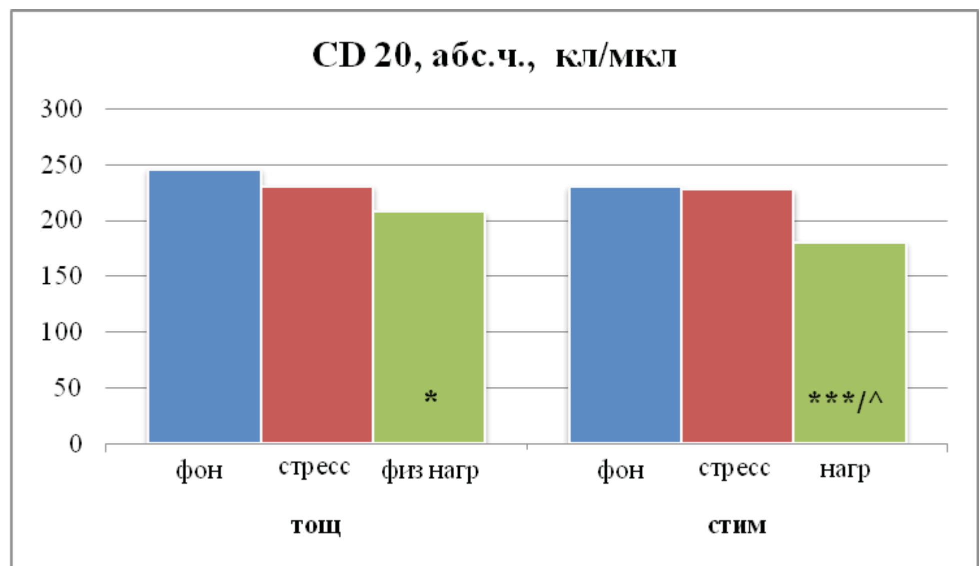
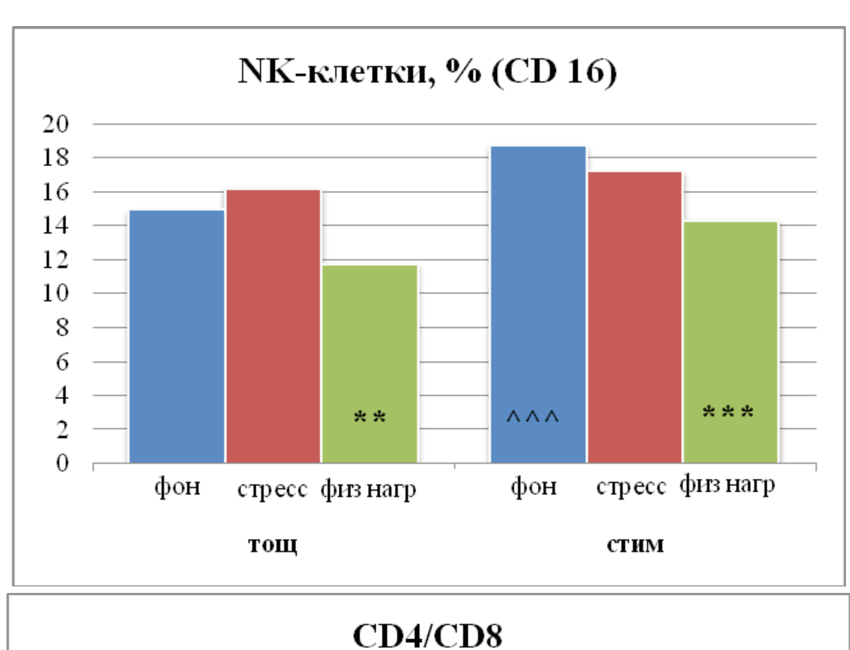


Рисунок 23 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание и абсолютное число CD 20 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^^ p < 0,01; ^^^^ p < 0,001.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



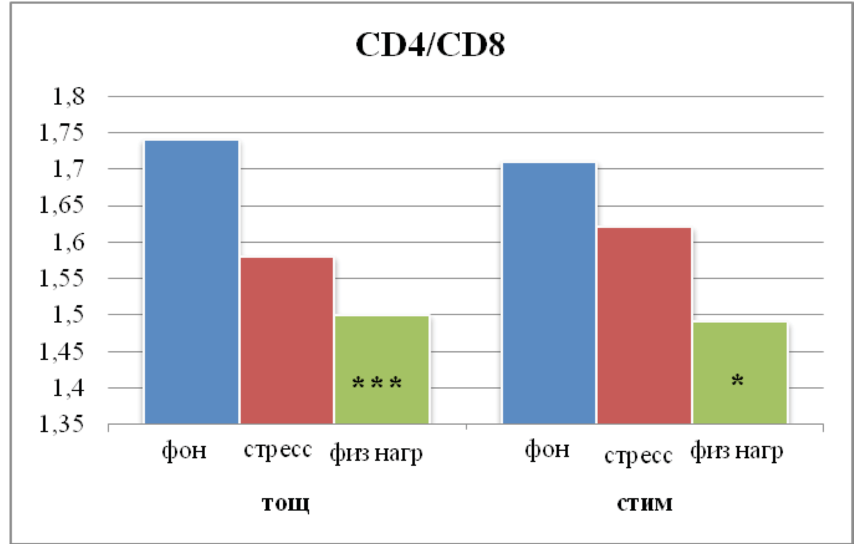
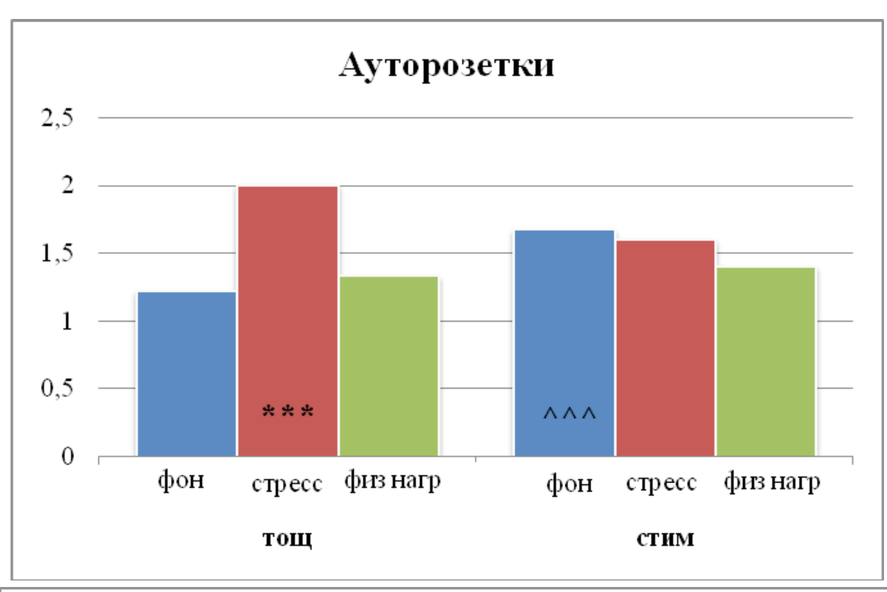


Рисунок 24 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на процентное содержание NK-клеток (CD 16) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; ** p < 0,02; *** p < 0,01;*
2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^^ p < 0,01.
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



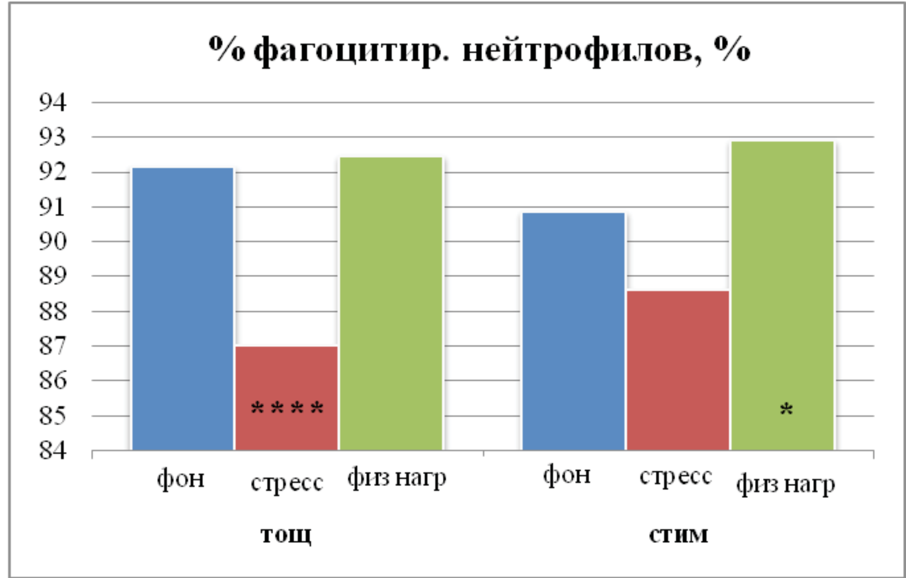
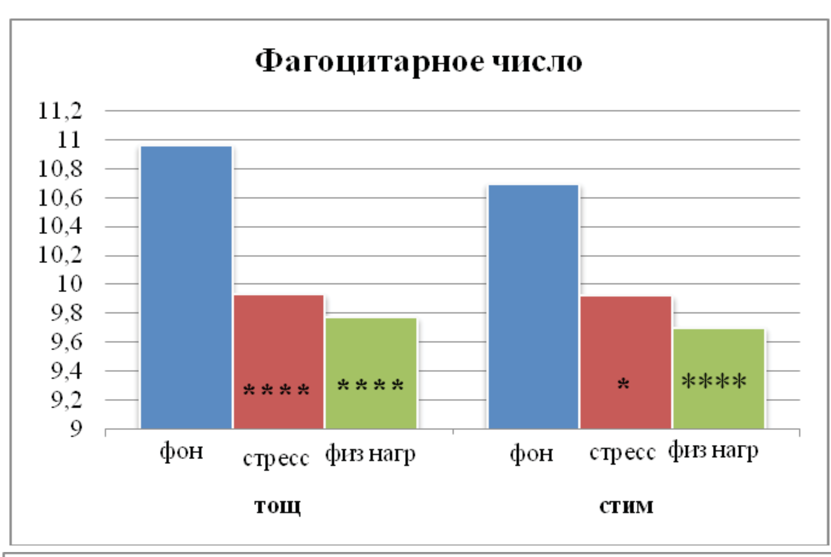


Рисунок 25 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на содержание ауторозеток и процентное содержание фагоцитирующих нейтрофилов в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^^ p < 0,01.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



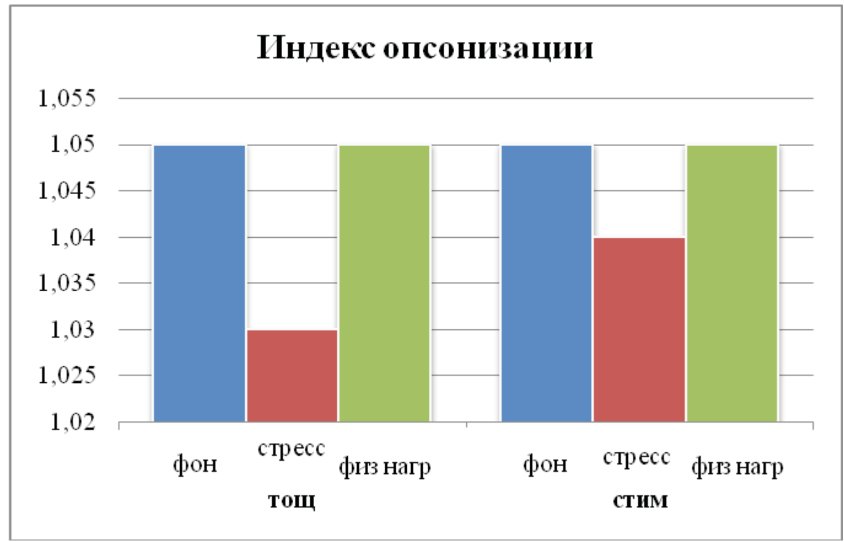


Рисунок 26 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на фагоцитарное число и индекс опсонизации в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; **** p < 0,001;*

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.

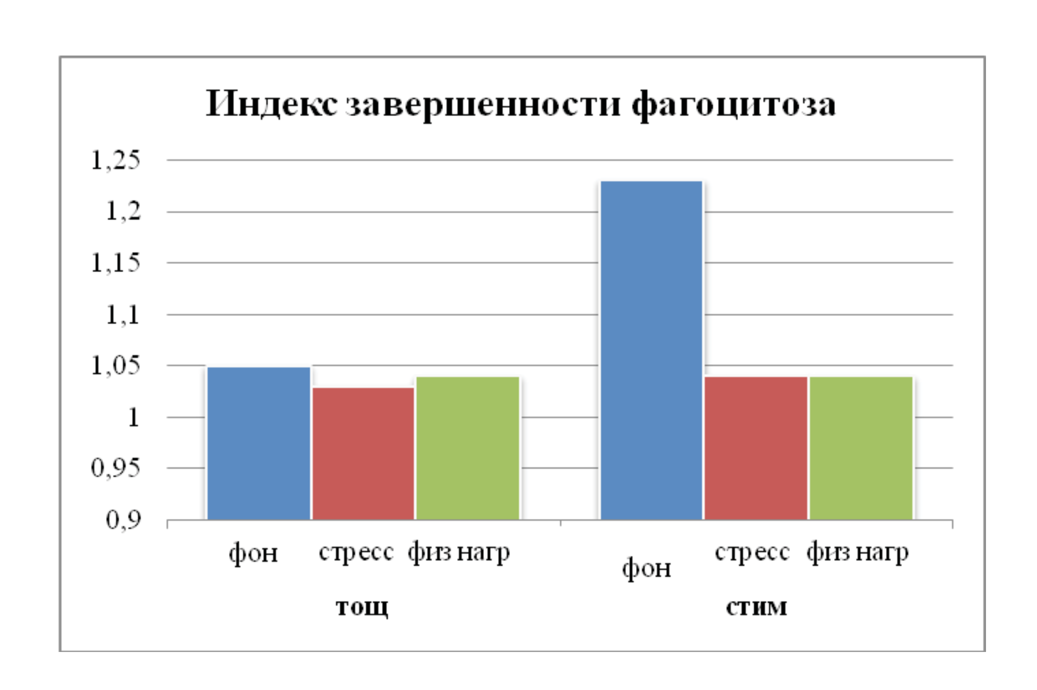
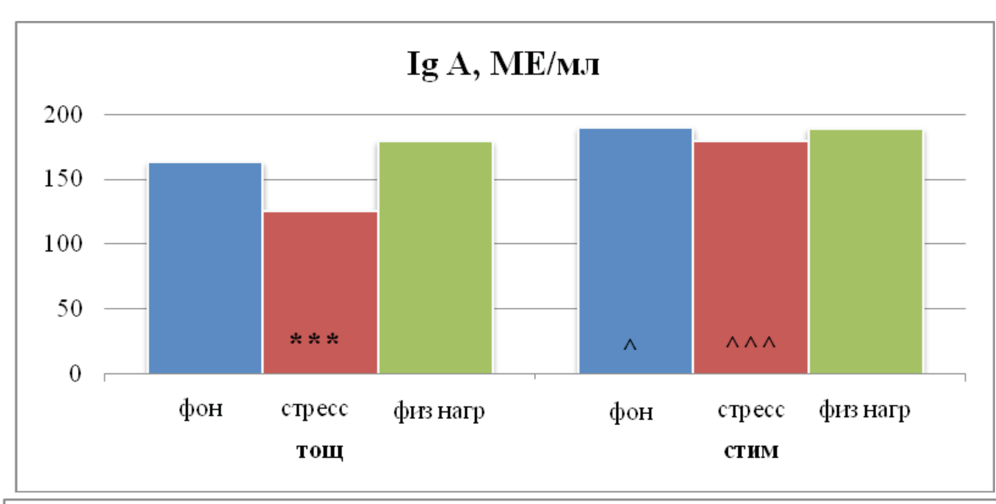


Рисунок 27 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на индекс завершенности фагоцитоза в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (М±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * р < 0,05.*
Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



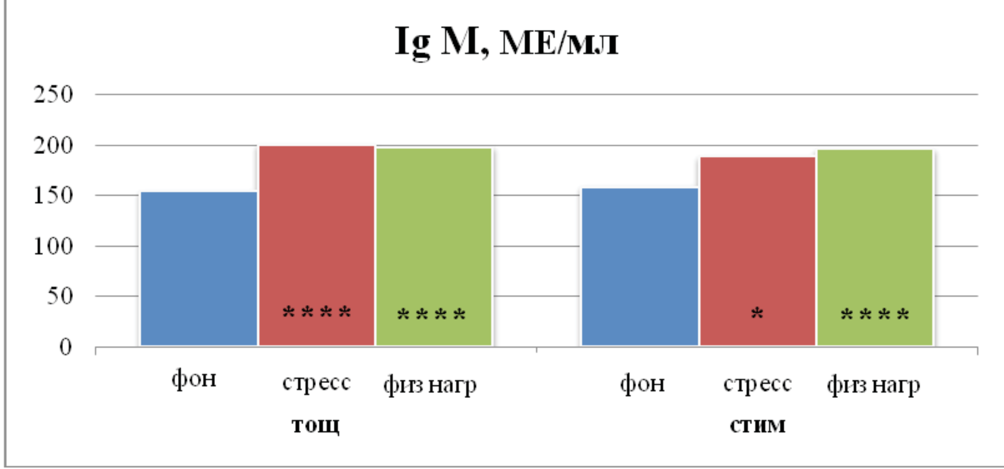
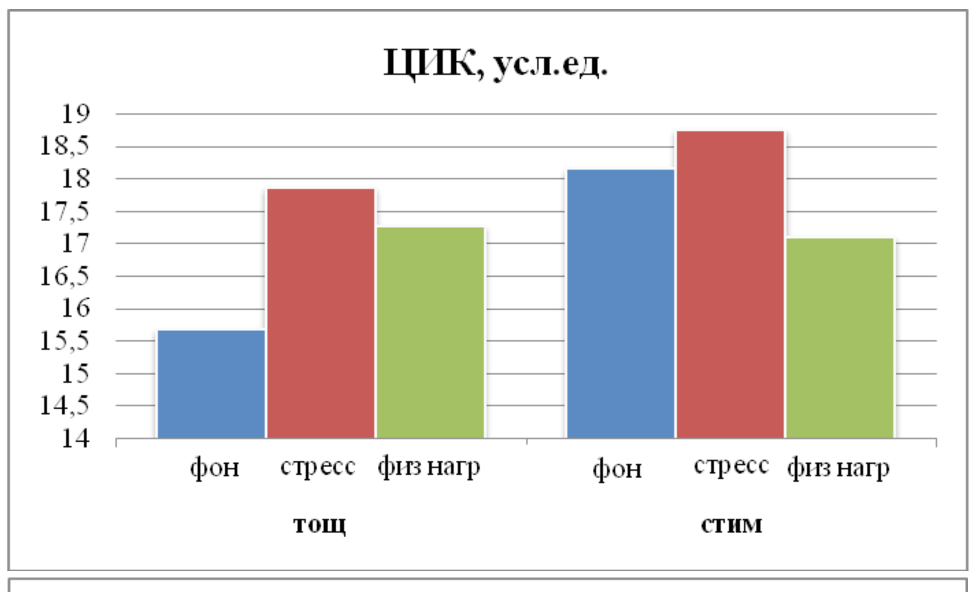


Рисунок 28 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию иммуноглобулинов класса А и М в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: * p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^^ p < 0,01.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.



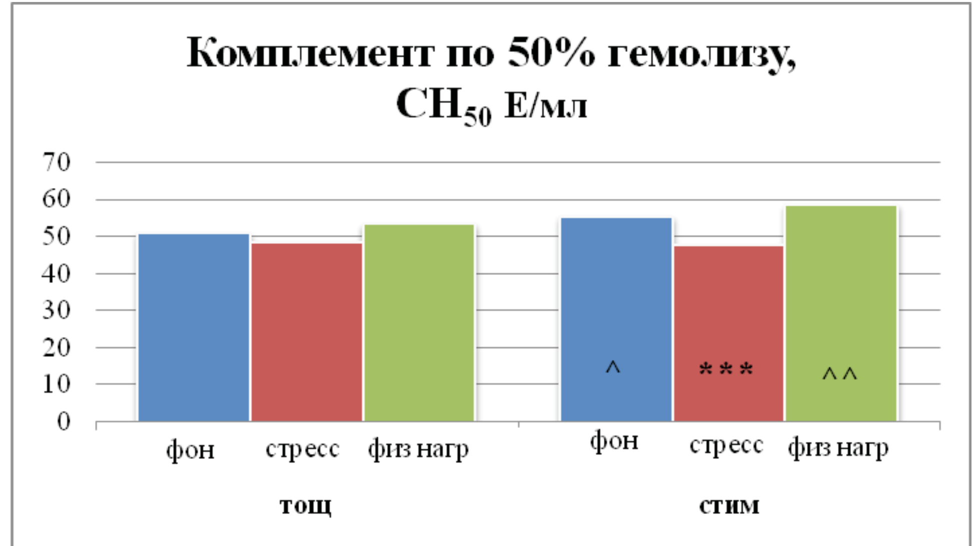


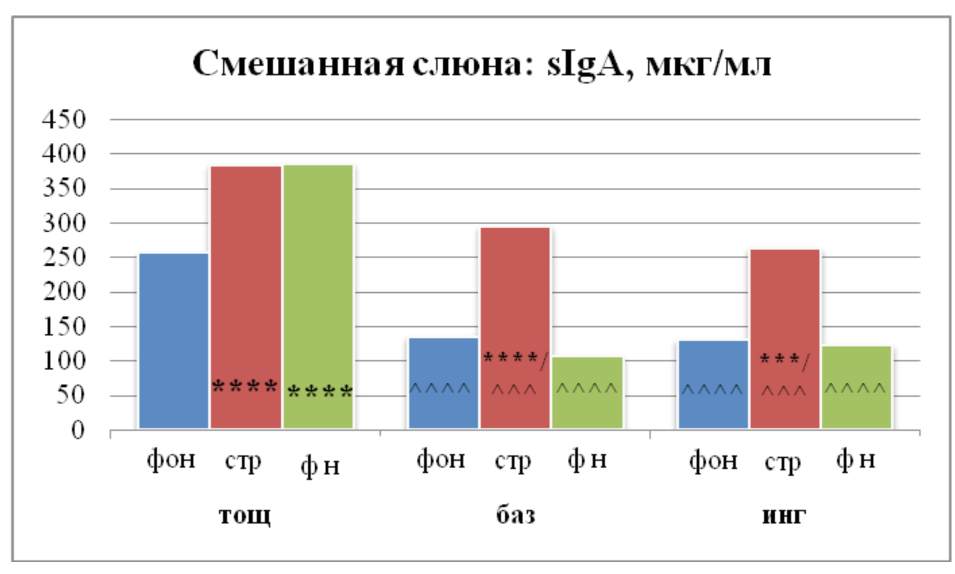
Рисунок 29 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию ЦИК и комплемента по 50% гемолизу в крови в условиях тощаковой (ТОЩ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

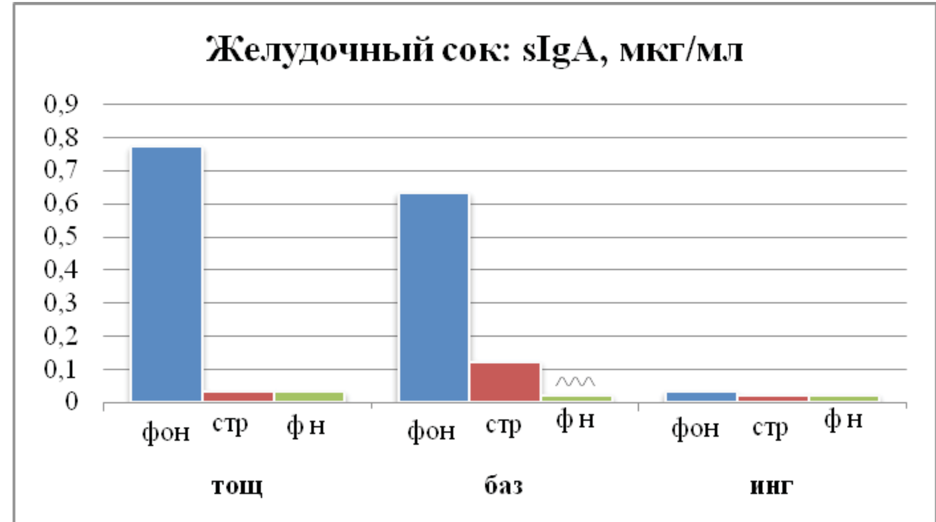
*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: *** p < 0,01;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^ p < 0,05; ^^ p < 0,02.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.

Уровень цитокинов (Il 4, γ-ИФН) при этом не изменялся. Обращает на себя внимание достоверное падение концентрации sIgA в смешанной слюне в условиях базальной и ингибированной желудочной секреции (рисунок 30) и соответственно повышение ее в составе панкреатического сока в условиях стимулированной панкреатической секреции по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 31).





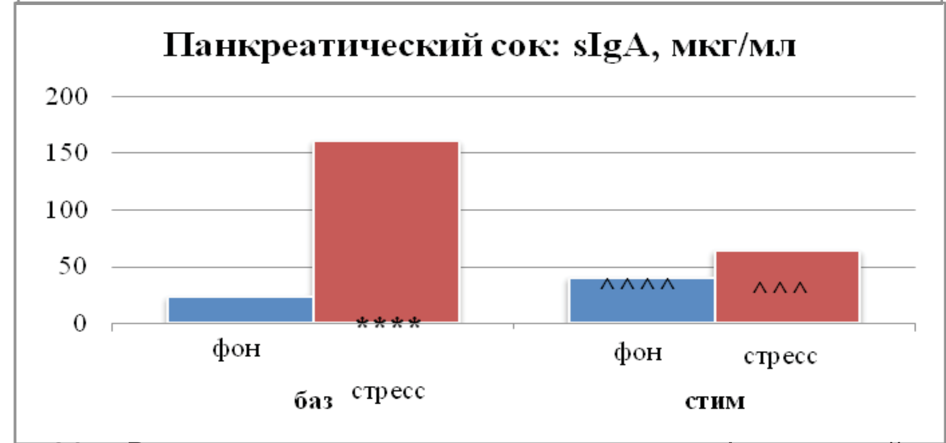


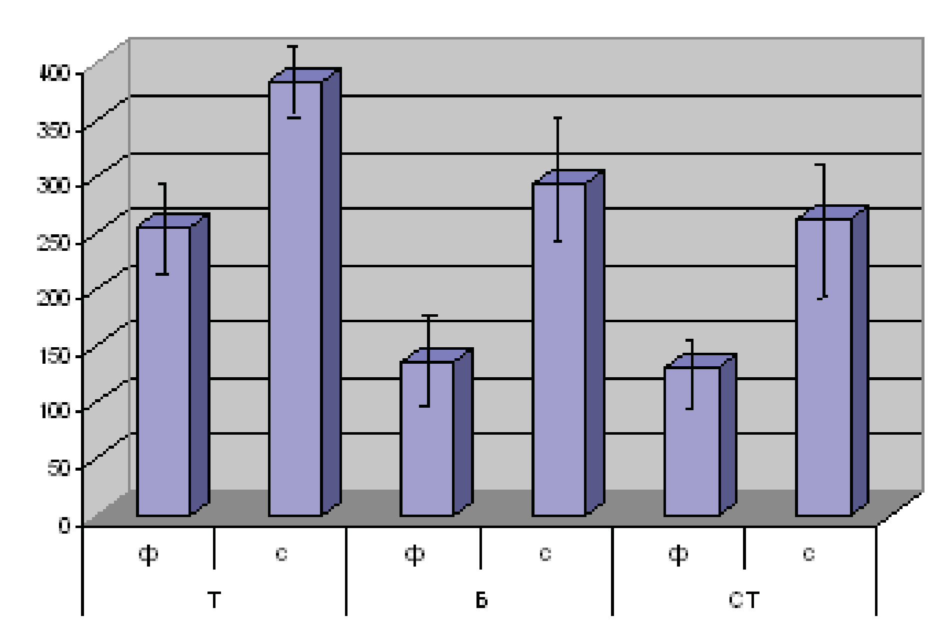
Рисунок 30 – Влияние эмоционального стресса и физической нагрузки на концентрацию sIgA, в составе смешанной слюны, желудочного и панкреатического сока в условиях натощаковой (ТОЩ), базальной (БАЗ) и стимулированной (СТИМ) панкреатической секреции у здорового человека (M±m)

*Примечание: 1) различия достоверны по отношению к показателям в условиях фона: *** p < 0,01; **** p < 0,001;*

2) различия достоверны по отношению к показателям в условиях натощаковой секреции: ^^^ p < 0,01; ^^^^ p < 0,001.

Гастродуоденальное зондирование, ингибирование желудочной секреции 30 мл 0,5 %-го раствора соляной кислоты.

Смешанная слюна: sIgA, мкг/мл



Панкреатический сок: sIgA, мкг/мл

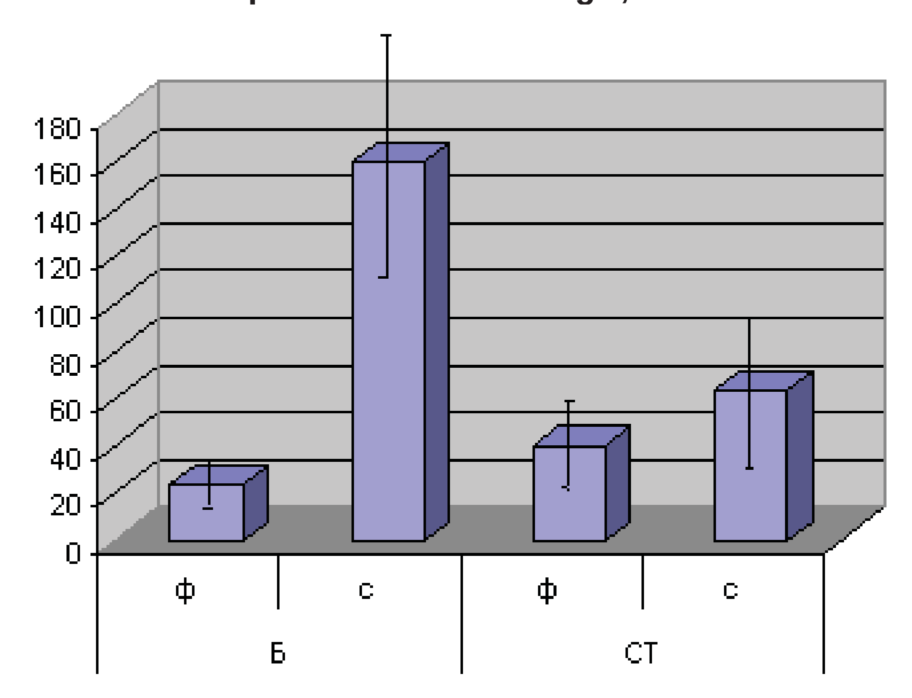


Рисунок 31 – Влияние эмоционального стресса на концентрацию sIg A в смешанной слюне и панкреатическом соке в условиях натощаковой (Т), базальной (Б) и стимулированной (СТ) панкреатической секреции

11.1 ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Анализ динамики изменения показателей иммунологического профиля продемонстрировал следующие изменения: в условиях тощаковой секреции после стрессового воздействия происходило достоверное повышение некоторых показателей лейкоцитарной формулы (рисунки

17-19): достоверное повышение общего числа лейкоцитов (рисунок 17) в основном за счет увеличения основных клеточных популяций (сегментоядерных нейтрофилов) (рисунок 18), процентного содержания лимфоцитов, моноцитов по отношению к соответствующим фоновым показателям (рисунок 19).

М.Ф. Захаровой, С.П. Левушкиным [10; 11] получены результаты, характеризующие изменения в лейкоцитарной формуле крови, а именно общего количества нейтрофилов и количества лимфоцитов: у спортсменов-легкоатлетов после 2 видов нагрузок наблюдалась вторая нейтрофильная фаза миогенного лейкоцитоза, лимфопения, резкая нейтрофилия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, отражающей реакцию раздражения костного мозга, предшествующей развитию утомления.

В нашем исследовании показатели лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы (рисунки 20-25) оказались более устойчивы к эмоциональному напряжению по сравнению с показателями лейкоцитарной формулы (рисунки 17-19). Так, в условиях тощаковой секреции после стрессового воздействия происходило достоверное повышение процентного содержания и абсолютного числа супрессорно-цитотоксической субпопуляции (CD 8+) (рисунок 22), ауторозеток (рисунок 25), снижение процентного содержания CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям.

Г.А. Егоровой [9] отмечено значительное уменьшение количества процента Т-лимфоцитов и повышение содержания В-лимфоцитов в периферической крови у студентов перед экзаменами. Выявлено уменьшение количества Т-лимфоцитов под действием эмоционального стресса И.А. Волчеком, Г.А. Егоровой [6; 9].

G.F. Solomon [54] сообщает об увеличении числа CD8 клеток при стрессе.

Сравнительный анализ показателей гуморального звена иммунной системы в межпищеварительный период после эмоционального напряжения выявил достоверное увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM), снижение концентрации IgA по отношению к таковым показателям в условиях фона (рисунок 28).

В этих условиях после стимуляции панкреатической секреции наблюдали снижение концентрации комплемента по 50% гемолизу по отношению к таковым показателям в условиях фона (рисунок 29), а также концентрации IgA и увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM) по отношению к таковым показателям в условиях тощаковой секреции (рисунок 28).

Более устойчивыми в этих условиях оказались механизмы выработки IgG и ЦИК (рисунок 29).

Наиболее чувствителен к эмоциональному стрессу оказался меха-

низм выделения sIgA, отмечено повышение его концентрации в составе смешанной слюны и панкреатического сока (рисунки 30, 31). Наиболее значимые изменения зафиксированы в секрете смешанной слюны.

В.А. Левандо и соавт. [16] отметил резкое снижение концентрации секреторного иммуноглобулина «А» (sIgA) в слюне студентов во время экзаменационной сессии.

Иммунитет находится в тесной взаимосвязи с системой гемостаза и составляет единую клеточно-гуморальную систему защиты, связующим звеном в которой выступают цитокины.

Цитокины, синтезируемые клетками иммунной системы, получили название интерлейкинов (ИЛ) – факторов межлейкоцитарного взаимодействия. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – белковый фактор, синтезируется и выделяется моноцитами и макрофагами. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой белок, синтезируемый Т-хелперами.

ИЛ-4 является основным цитокином Th 2 лимфоцитов. Эмоциональное напряжение вызывало значительное увеличение сывороточной концентрации ИЛ-4 и γ-ИФН (в условиях ингибирования желудочной секреции). В межпищеварительный период при стрессе происходило повышение концентрации γ-ИФН .

Эмоциональное напряжение вызвало достоверное понижение активности лизоцима в панкреатическом соке и в тощаковом секрете смешанной слюны (рисунок 32).

Эмоциональный стресс вызывал снижение концентрации лизоцима во всех порциях желудочного сока и в панкреатическом соке в условиях ацидификации дуоденума. В этих условиях в смешанной слюне показатели концентрации лизоцима оставались устойчивы к эмоциогенному фактору.

Таким образом, в нашем исследовании реакция пищеварительных желез на эмоциональное напряжение сопровождается повышением концентрации секреторного IgA в смешанной слюне и панкреатическом соке.

Однако усиление продукции sIgA не может полностью обеспечить защиту слизистой от действия стрессора, что приводит к повышению уровня сывороточного IgM. При этом показатели концентрации лизоцима в смешанной слюне оставались стабильными, а в панкреатическом соке достоверно снижались. Активность лизоцима в смешанной слюне и панкреатическом соке падала.

Эмоциональное напряжение вызывает совмещенные (зачастую однонаправленные) изменения в деятельности защитных факторов слюнных желез, желудка и поджелудочной железы.

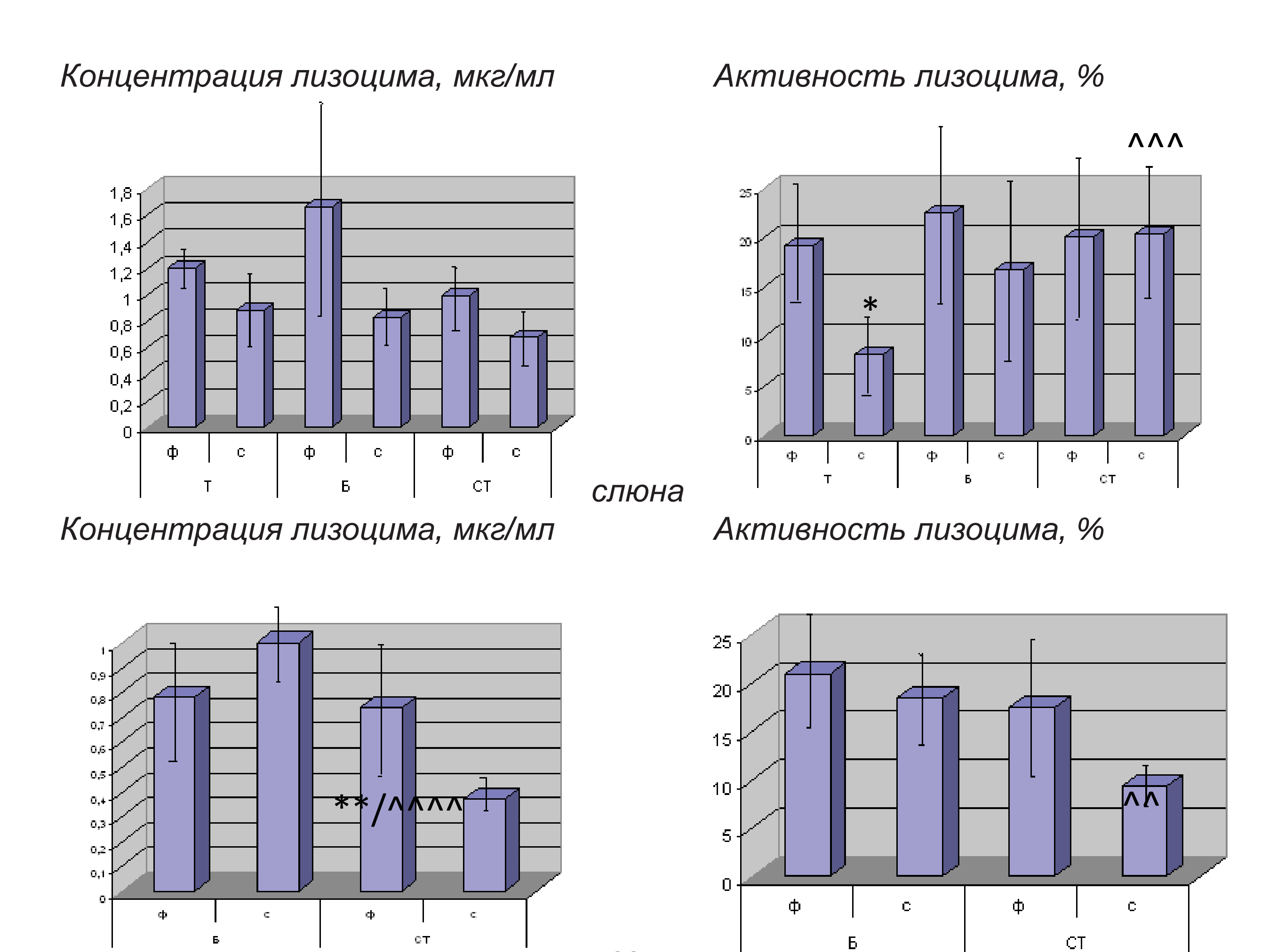


Рисунок 32 – Влияние эмоционального стресса на концентрацию и активность лизоцима в смешанной слюне и панкреатическом соке в условиях тощаковой (Т), базальной (Б) и стимулированной (СТ) панкреатической секреции

*Примечание: различия достоверны относительно показателей в условиях фона: *p<0,05; ** p<0,01, различия достоверны по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции: ^^ p<0,02; ^^^ p<0,01; ^^^^ p < 0,001.*

Наиболее вероятным механизмом стресс-индуцированных изменений иммунитета является активация симпатоадреналовой системы, регулирующее действие которой доказано на всех стадиях иммунного ответа [30; 31; 47]. Кроме того, в модуляции иммунных процессов при стрессе особая роль отводится гормонам надпочечников, так как характер иммунного ответа определяется дозой и продолжительностью их воздействия [7; 34].

Анализ показателей иммунного статуса выявил высокую чувствительность некоторых звеньев иммунитета к эмоциогенному стрессору. Выявлено потенцирующее действие стрессора на Т-клеточный иммунитет при выраженном повышении концентрации сывороточного JgM и активности клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности.

11.2 ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

В условиях тощаковой секреции после физической нагрузки происходило достоверное снижение процентного содержания лимфоцитов (рисунок 19), абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD 3+) (рисунок 20), снижение процентного содержания и и абсолютного числа хелперно-индукторной субпопуляции CD 4+ (рисунок 21), снижение процентного содержания и абсолютного числа CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям. При этих условиях также снижались процентное содержание NK-клеток и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 (рисунок 24), фагоцитарное число (рисунок 26) и повышалась концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM) (рисунок 28) по отношению к таковым показателям в условиях фона.

При стимуляции панкреатической секреции после физической нагрузки происходило достоверное повышение общего числа лейкоцитов (рисунок 17) в основном за счет увеличения основных клеточных популяций палочкоядерных нейтрофилов (рисунок 18) и снижение процентного содержания эозинофилов в крови (рисунок 17), процентного содержания лимфоцитов (рисунок 19) по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции. При этом наблюдали снижение процентного содержания и абсолютного числа CD 20+ (рисунок 23) по отношению к соответствующим фоновым показателям и по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции. При этих условиях также снижались процентное содержание NK-клеток и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 (рисунок 24), фагоцитарное число (рисунок 26) и повышались процент фагоцитирующих нейтрофилов (рисунок 25), концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса М (IgM) (рисунок 28), концентрация комплемента по 50% гемолизу в крови (рисунок 29) по отношению к таковым показателям в условиях фона.

Исследования последних лет показывают, что интенсивные физические нагрузки могут сопровождаться иммуносупрессией, развитие которой затрагивает иммунокомпетентные клетки различных субпопуляций, такие как хелперно-индуцирующие лимфоциты, цитотоксические клетки, натуральные киллеры, лимфокин-активированные киллерные клетки, моноциты и др. [5]. Ее механизмы в достаточной степени не изучены и являются мультифакториальными. Поэтому при различных видах спортивной деятельности характер клеточных реакций неодинаков.

М.Ф. Захарова [10] изучала адаптационные возможности организма высококвалифицированных легкоатлетов по 2 видам физических нагрузок. Первый вид физической нагрузки использовался в подготовительном периоде и состоял из двухнедельного тренировочного цикла (6 раз в неделю, 1 раз в день, продолжительностью 1,5-2 часа). Второй

вид нагрузки использовался в соревновательном периоде и представлял собой участие спортсменов в соревнованиях по двум дистанциям (200 и 400 м). В ходе исследования у спортсменов-легкоатлетов были выявлены лимфопения, резкая нейтрофилия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. По мере развития утомления в крови отмечалось резкое уменьшение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов. Через 24 часа происходило полное восстановление лейкоцитарной формулы крови.

Ю.И. Стерниным и Г.Ю. Кнррингом [27] установлено при воздействии краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) тренировок у спортсменов угнетение микробицидной активности нейтрофильного звена с истощением адаптационных резервов нейтрофилов.

К настоящему времени имеются данные о влиянии физических нагрузок и стресса на уровень иммуноглобулинов у спортсменов высших достижений. Н.В. Шартановой [39] выявлено одновременное снижение уровня иммуноглобулинов различных классов (JgM и IgG, IgA и IgG, JgM и IgE).

Ю.И. Стерниным и Г.Ю. Кнррингом [27] установлено, что при воздействии краткосрочных (продолжительностью до 1 месяца) тренировок, у спортсменов на фоне нарастающих нагрузок в период подготовки к соревнованиям отмечалась выраженная тенденция, а к концу 1-го месяца тренировок – достоверное различие в динамике всех трех классов иммуноглобулинов и нормальных антител. При изучении влияния физических нагрузок на иммунную систему выявлено, что выраженность недостаточности Т-клеточного звена нарастает к концу 1-го месяца тренировок сезона. Отмечается иммунодефицит клеточного звена, снижение содержания CD3+-клеток, дальнейшее уменьшение содержания CD4+ с инверсией иммунорегуляторного индекса, усиление цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток.

При стимуляции панкреатической секреции после физической нагрузки происходило снижение концентрации секреторного IgA в смешанной слюне и повышение его в панкреатическом соке (рис.13) по отношению к показателям в условиях тощаковой секреции.

Н.В. Шартановой [39] проведено комплексное обследование по оценке некоторых показателей мукозального иммунитета, включающее оценку содержания и активности лизоцима, sIgA, лактоферрина, IgA, IgG в слюне. Было установлено снижение активности лизоцима в слюне у 137 (64,3%) спортсменов высших достижений. Установлено, что более частое и выраженное снижение активности лизоцима отмечается у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (лыжные гонки, биатлон), спортивными играми (бейсбол, водное поло, волейбол, софтбол, теннис, хоккей на траве и др.) и спортом со сложной координацией (прыжки в воду, прыжки на батуте, спортивная гимнастика, сноуборд). Снижение уровня IgA в слюне выявлено у 94 из 136 (69,1%)

спортсменов. Снижение содержания IgA в слюне наиболее часто отмечалось в спорте со сложной координацией (71,4%), циклических видах спорта (70%) и реже у фехтовальщиков (30%), конном спорте, скалолазании (35,3%), технических видах спорта (20%) [24].

Реже снижение активности лизоцима в смешанной слюне встречалось у спортсменов технических видов спорта (пулевая стрельба, стрельба из лука и др.) [24].

Интенсивные мышечные упражнения вызывают повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-Ip, TNFa, ростковых факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибропластов (bFGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), ангиопоэтин-1, эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF), тромбоцитарный фактор росТа(PDGF), модулятор иммунного ответа – трансформирующий фактор роста бета (TGF beta) [42].

По данным T. Ibfelt et al. (2002), при любой физической нагрузке в крови мобилизуются CD4+ и CD8+ лимфоциты, однако их число после упражнений всегда ниже, чем до него. При этом клетки всегда функционально «поляризованы» в зависимости от цитокинов, которые они продуцируют. Тип 1 Т-лимфоцитов продуцирует ИФН-γ, тогда как тип 2 – ИЛ-4. После физических упражнений снижается количество клеток типа 1. Авторы исследовали механизмы, лежащие в основе изменения баланса между типами 1 и 2 цитокин-продуцирующих клеток при физических упражнениях у спортсменов после бега в течение 1,5 час. Установлено, что после нагрузки внутриклеточная экспрессия ИФН-γ в клетках с маркерами CD8+ снижалась, тогда как экспрессия ИЛ-2 и ИЛ-4 не изменялась в субпопуляциях клеток CD4+ и CD+. Снижение Т-клеток CD8+, продуцирующих ИФН-y, коррелировало со снижением числа Т-клеток памяти среди CD8+ лимфоцитов (Ibfelt T. et al., 2002).

Henson D.A. et al. (2004) обнаружили, что секреция ИФН-γ у марафонцев существенно выше, чем у нетренированных людей.

Высвобождение перечисленных цитокинов играет ключевое значение для развития рабочей гипертрофии мышечной системы и, следовательно, адаптации к интенсивным мышечным напряжениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Апчел В. Я., Цыган В. Н. Стресс и стрессустойчивость человека. СПб. : Изд-во ВМА, 1999. 74 с.

2 Бацков С. С, Лапаев И. Б., Цыган В. Н. Основы клинической иммунологии (руководство врачей). СПб., 2003. 121 с.

3 Бережная Н. М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте // Аллергология и иммунология. 2000. Т.1, №1. С.45-60.

4 Бобков Ю. Г., Виноградов Ю. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. М. : Медицина, 1984. 208 с.

5 Волков В. Н., Исаев А. П., Юсупов Х. М. Челябинск : УГАФК, 1996. 342 с.

6 Волчек И. А. Клинико-иммунологические характеристики ближайших и отдаленных последствий влияния на организм человека экстремальных факторов внешней среды : дис. … д-ра мед. наук. М., 1999. 380 с.

7 Гриневич Ю. А. Кинетика образования розеток клетками крови и небных миндалин, больных хроническим тонзиллитом при взаимодействии с сенсибилизированными эритроцитами барана in vitro // ЖМЭИ. 1974. №1. С. 97-101.

8 Громбах М. Школа и психическое здоровье учащихся. М.,1988. 205 с.

9 Егорова Г. А. Особенности неспецифических адаптационных реакций и иммунного статуса у студентов в процессе адаптации к условиям обучения в ВУЗе : дис. ...канд. биол. наук. М., 2000. 154 с.

10 Захарова М. Ф., Левушкин С. П. Влияние различных видов физических нагрузок на показатели ферментативной активности лимфоцитов периферической крови спортсменов. URL. http://www.teoriya.ru/ru

11 Захарова М. Ф. Влияние различных видов физических нагрузок на показатели ферментативной активности лимфоцитов периферической крови спортсменов // Lib.sportedu.ru/Press/TPPEVS. 2012. №1. С. 57-59.

12 Караулов А. В. Клиническая иммунология. М. : Мед. информационное агентство, 1999. 234 с.

13 Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Иммунология для врача. СПб. : Гиппократ, 1998. 156 с.

14 Корнева Е. А., Шхинек Э. К. Гормоны и иммунная система. Л. : Наука, 1988. 251 с.

15 Костина Л. В., Хорошилова Н. В., Ванеева Т. В. и др. Влияние интенсивных физических нагрузок на параметры иммунитета у спортсменов-фехтовальщиков высокого класса // Мед.иммунология. 2002. Т.4, № 2. С. 331-332.

16 Левандо В. А., Суздальский Р. С., Кассиль Г. Н. и др. Стрессорные иммунодефициты у человека // Успехи физиол. наук. 1990. №3. С. 79-97.
17 Першин Б. Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. М, 1994. 190 с.
18 Петров Р. В. Иммунология. М. : Медицина, 1987. 356 с.
19 Петров Р. В., Атауллаханов Р. И. Клеточные мембраны и иммунитет. М. : Высшая школа, 1991.
20 Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / пер. с англ. М. : Мир, 2000. 592 с.
21 Сабсай Б. Н. Сравнительная оценка некоторых методов определения протеолитической активности желудочного сока // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1966. Т. 52, № 9. С. 117-120.
22 Сажина Н. В., Кузнецов А. П., Смелышева Л. Н. Влияние эмоционального напряжения на некоторые показатели иммунологического профиля у здорового человека // XXI съезд Физиологического об-ва им. И. П. Павлова : тезизы докладов. М. ; Калуга : Типография ООО «БЭСТ-принт», 2010. С.533-534.
23 Сажина Н. В. Влияние эмоционального напряжения на секреторную деятельность пищеварительных желез и иммунологический профиль здорового человека // Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. 2011. Т.16, №3. С.185-189.
24 Сажина Н. В. Секреторная функция желудка и некоторые показатели иммунного статуса здорового человека в условиях эмоционального напряжения // Вестник Тюменского государственного университета. «Медико-биологические науки». Тюмень. 2012. № 6. С. 148-153.
25 Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М. : АПП «Джангар», 2000. 184 с.
26 Семенов Е. Е., Мрих О. В., Сабиров Т. Т. Значение ряда местных механизмов в возникновении острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ // Здравоохранение Башкортостана. 2000. №2. С.98-100.
27 Стернин Ю. И., Кнорринг Г. Ю. Особенности состояния иммунной системы при спортивной деятельности // Лечащий врач. 2008. № 8.
28 Стогний В. И., Гомек В. П., Воропаева Л. В. и др. Способ определения активности лизоцима в слюне и сыворотке крови // Лаб.дело. 1989. №6. С.15-17.
29 Суздальнинкий Р. С., Левандо В. А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека // Теория и практика физической культуры. 1998. №10. С. 43-46.
30 Филаретов А. А., Подвигина Т. Т., Филаретова Л. П . Адаптация как функция гипофизарно-адренокортикальной системы. СПб. : Наука, 1994. 59 с.
31 Филаретова Л. П. Стрессорные язвы желудка: защитная роль

гормонов гипофизарно-адренокортикальной системы // Физиол. журн. им И.М. Сеченова. 1995. Т.81, №3. С.50-53.
32 Фурдуй Ф. И. Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев, 1973. 189 с.
33 Хаитов Р. М., Пинегии Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. 2001. № 4. С. 4-6.
34 Хаитов Р. М., Лесков В. П. Иммунитет и стресс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2001. Т.86, №3. С. 254-267.
35 Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2000. Т.87, №8. С. 1060-1071.
36 Цыган В. Н. Средства восстановления работоспособности в экстремальных условиях спортивной деятельности // Ананьевские чтения : тезисы научно-практ. конф. / под ред. А. А. Крылова. СПб., 2000. С. 49-51.
37 Чазов Е. И. Сердце и XX век. М. : Педагогика, 1982. 128 с.
38 Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Клинин В. Г. и др. Иммунология. Екатеринбург : Уро РАН, 2002. 260 с.
39 Шартанова Н. В. Аллергия и спорт : дис. …д-ра мед. наук. М., 2013. 210 с.
40 Эверли Дж. С., Розенфельд Р. Стресс: природа и лечение. М. : Медицина, 1985. 224 с.
41 Ярилин А. А. Основы иммунологии. М. : Медицина. 1999. 257 с.
42 Barbaer Y., Toren P., Achiron A. et al. T-cell subsets in observe compulsive disorder // Neuropsychobiology. 1996. Vol. 34. №2. P. 63-66.
43 Eschbach L. F., Webster M. J., Boyd J. C. et al. The effect of Siberian ginseng (Elcuterococcus) on substrate utilization and performens // Int. J. Sport Nutr.Exerc.Metab. 2000. Dec. 10 (4).P. 444-451.
44 Fornes P., Lecomte D. Sudden death and physical activiti and sports // Rev. Prat. 2001. P. 31-35.
45 Lannergard A., Fohlman J., Wesslen L. at all. Immune function in Swedish elite onentccrs // Scand. J. Med. Sci Sports. 2001. Oct. 11 (5). P. 259-266.
46 Lieberman H. R. The effects of ginseng, ephedrine and caffeine on cognitive performens, mood and energy // Nutr. Rev. 2001.59 (4). P. 91-102.
47 Ma Huegung, Zhahg Li, Zhou Yong. Beijing Univit radit // Clin. Med. 1996. 19, Suppl. P. 66-68.
48 MacKinnon LT. Special feature for the Olympics: effect of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes // Immunol Cell Biol. 2000. Oct. 78 (5).P. 500-509.
49 Mellert T. K., Gatchell M. L., Sparks L. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa // Otolalyng Head Neck Surg. 1992. V.106(2). P.181-188.
50 Pellicia A., Maron B. Athletes hart electrocardiogram mimicking

hypertrophic cardiomyopati // Curr. Cardiol. Rep. 2001. Mar. 3(2). P. 147 -151.

51 Raschka C, Parzeller M., Kind M. Organ patology causing sudden death in athletes. Interna studi of autopsies (Germany,Austria, Switzerland) // Med. Klin. 1999. Sep.1.94 (9). P. 473-477.

52 Richardson M. A., Post-White I., Crimm E. A. et al. Copind life attitudes and group support after breast cancer treatment // Aftern. Ther. Health. Med. 1997. Vol. 3.№2. P.114-127.

53 Serra-Grima R., Kstorch M. at all. Marked ventricular repolarization abnormalities in highly trained athletes electrocardiograms: clinical and prognostic implication // J.Am.Coll. Cardiol. 2000. Oct. 36 (4). P.1310-1316.

54 Solomon G. F., Segerstrom S. C., Grohr D. et.al. Shaking upimmunity: psychological and disaster // Psychosom. Med. 1997. Vol. 59. №2. P. 114-127.

55 Sufredini A., Fromm R. at all. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin // N. Engl. J.Med. 1989. №321. P. 280-287.

Научное издание

Кузнецов Александр Павлович
Грязных Андрей Витальевич
Сажина Нина Витальевна

ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Монография

Редактор О.Г. Арефьева

Подписано в печать 05.02.15 Формат 60x84 1/16 Бумага 80 г/м²
Печать цифровая Усл.печ.л. 9,37 Уч.-изд.л.9,37
Заказ № 18 Тираж 500

Редакционно-издательский центр КГУ.
640000, г. Курган, ул.Советская, 63/4.
Курганский государственный университет.